UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 47

Contribution à l'Etude du "Sarcome de Sticker"

Essais de Thérapeutique médicale
Déductions Histo-Physiologiques

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

MICHEL NEVEU

né le 4 Juin 1922, à Penin (Pas-de-Calais)

Président : M. NANTA, *professeur à la Faculté de Médecine*

Assesseurs : M. LASSERRE, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

M. SAURAT, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

—

1949

Contribution à l'Etude du "Sarcome de Sticker"

Essais de Thérapeutique médicale
Déductions Histo-Physiologiques

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 47

Contribution à l'Etude du "Sarcome de Sticker"

Essais de Thérapeutique médicale
Déductions Histo-Physiologiques

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

MICHEL NEVEU

né le 4 Juin 1922, à Penin (Pas-de-Calais)

Président : M. NANTA, *professeur à la Faculté de Médecine*

Assesseurs : M. LASSERRE, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

M. SAURAT, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1949

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeurs honoraires	CUILLÉ.
	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A MON PÈRE ET MA MÈRE

Humble témoignage de mon amour filial et de ma profonde reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NANTA

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

À NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Il fut pour nous le maître bienveillant qui sut nous convaincre de la beauté et de la grandeur de l'art qu'il nous enseigna.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAURAT

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PUGET

Agrégé des Ecoles Nationales Vétérinaires.

Que nous remercions vivement des conseils éclairés qu'il nous a toujours prodigués avec tant de dévouement.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour tout l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de porter à nos travaux et auprès de qui nous avons toujours trouvé un accueil très cordial.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très vive gratitude.

A TOUS NOS MAÎTRES DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

AVANT-PROPOS

L'étude du Sarcome de Sticker a fait l'objet, aussi bien en France qu'à l'étranger, de travaux nombreux, sans apporter de solution à ce problème. La fréquence toujours grandissante de cette affection dans la région du Sud-Ouest de la France a conduit nos Maîtres de la Clinique Chirurgicale Vétérinaire de Toulouse, à de nouvelles recherches.

En nous suggérant le sujet de cette thèse, M. le Professeur LASSERRE nous a permis d'apporter une modeste contribution à l'ensemble des travaux qu'il a entrepris sur cette néoplasie. Au début de ce travail, nous tenons à remercier, d'une manière toute particulière, ce Maître si bienveillant.

En nous accueillant dans son Laboratoire, il nous a fait profiter pleinement de son enseignement paternel et de ses conseils éclairés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Il nous a fait bénéficier, en outre, de la collaboration précieuse de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse. C'est pourquoi nous nous permettons d'exprimer notre plus vive gratitude à M. le Professeur NANTA, de la Faculté de Médecine, pour tout l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ces travaux.

Nos vifs remerciements vont aussi à M. le Chef de Travaux agrégé PUGET, en qui nous avons toujours trouvé un Maître plein de dévouement, dont la compétence et l'amabilité n'ont d'égale que notre gratitude à son égard. Son active contribution à l'élaboration de ce travail nous a été du plus précieux secours.

Notre reconnaissance est grande également pour M. le Dr BAZEX, chargé de cours à la Faculté de Médecine de Toulouse, auprès de qui nous avons toujours trouvé un accueil très cordial. Malgré toutes ses occupations, il a consacré le meilleur de son temps pour nous permettre, par ses travaux, d'ajouter une partie originale à cette thèse.

INTRODUCTION

Cette maladie vénérienne du chien a été longtemps considérée du point de vue de sa formule histologique comme un cancer. Les recherches récentes de l'Ecole toulousaine en font un monocytome réticulaire apte à évoluer parfois vers le sarcome. Envisagée sous cet angle, cette affection voit son intérêt considérablement accru sur le plan de la pathologie générale et comparée. Elle se rapproche, en effet, de certaines maladies à ultravirus susceptibles de déterminer des processus, tantôt néoplasiques, tantôt inflammatoires (Sarcome de Peyton-Rous, leucémie des poules) et ce rapprochement semble devoir être particulièrement fertile en enseignements.

En particulier, devant les insuffisances de la cure chirurgicale classique, cette conception nouvelle conduit à réviser la thérapeutique, et à entreprendre l'expérimentation d'un traitement médical déjà tenté au début du XX^{e} siècle. Ce fut le but premier de notre travail. S'il n'apporte pas une solution satisfaisante, il permet d'entrevoir en quelles directions peuvent être poursuivies de nouvelles recherches. Dans une première partie, nous replaçons dans son cadre le sujet de notre étude.

Dans une deuxième partie, après avoir présenté nos observations, nous analysons les résultats procurés par la vitamine PP introduite par LACOUR et l'antibiothérapie.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons essayé de dégager les enseignements à tirer de notre expérimentation, tant sur le plan de l'histophysiologie que sur celui de la thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

Le sarcome de Sticker

Historique.

Les Polypes vénériens du chien sont à peu près universellement connus de nos jours et semblent avoir été individualisés, cliniquement, au début du XIX^{e} siècle, par des Vétérinaires français (Huzard Fils, 1820 et Vatel, 1828) et un Médecin anglais (Delabère-Blaime, 1828).

Nowinsky (1877), de nombreux auteurs anglais, et surtout Sticker ont réussi à greffer cette tumeur suivant des voies de pénétration variables. Les observations expérimentales de Smith et Washbourn (1897-1899) confirment d'une manière incontestable l'hypothèse de la transmissibilité de la maladie dans les conditions naturelles et tous les auteurs s'accordent pour incriminer la transmission coïtale dans la quasi-totalité des cas.

Par contre, cette affection, de fréquence particulièrement croissante, a été l'objet d'interprétations très différentes en ce qui concerne sa nature histologique.

Antérieurement à toute recherche histologique, les premiers observateurs paraissent inclinés à ranger ces végétations dans le cadre des tumeurs bénignes. Mais, avec les premières investigations histologiques et expérimentales, il semble qu'on puisse, à l'exemple d'AJELLO et du Professeur LESBOUYRIES séparer les conceptions en deux groupes. Les unes admettent, les autres nient la nature tumorale des lésions. Les premiers chercheurs (NOWINSKY, 1877; WEHR, 1889; GEISSLER, 1895) rangent ces lésions dans le cadre des carcinomes, les « cancers inclassables » de DELBET.

Pendant plus d'un demi-siècle, les néoformations vénériennes du chien vont prendre place parmi les tumeurs mésenchymateuses. C'est ainsi que pour bon nombre d'auteurs : STICKER, 1904-06; BEEBE et EWING, 1897-1906; MENSA, 1931; LOMBARD, 1936; PÉLOURO, 1943) cette affectation rappelle le sarcome à cellules rondes ou lymphosarcome.

Pour MATSURA et HIROYE, 1926; LESBOUYRIES, 1946. il s'agirait d'un sarcome polymorphe, tandis que DRIEUX, en 1945, trouve que l'aspect général de la tumeur ressemble à celui d'un lymphoblastosarcome. Son élève GUERREAU, en 1948, en signalant quelques formes différentes, croit pouvoir adopter le terme de « lympho-réticulo-endothélio-sarcome » proposé par MONTPELLIER, DIEUZAIDE et VICREY, en 1936.

D'autres auteurs ont nié la nature tumorale des lésions. DUPLAY et CAZIN (1894) assignent au processus une nature inflammatoire. BASHFORD, MURREY et CRAMER (1905) concluent à la nature granulomateuse des lésions. Il en est de même de NOVAK et CRAIG, de ROUSSY et de son école. Entre ces deux points de vue extrêmes se ran-

gent un certain nombre d'auteurs indécis. WADE (1908) penche vers la conception de granulome infectieux. GALLEGO (1930) accepte aussi avec bien des réserves la dénomination de granulome infectieux. AJELLO (1939) place cette affection à la limite des tumeurs vraies et des granulomes infectieux.

Enfin, en décembre 1948, NANTA, LASSERRE, BAZEX, BRU, PUGET, BONNEAU, LACOUR, après avoir fait l'étude cytologique de ces mystérieuses tumeurs, affirment la nature histologique d'un processus de réticulose inflammatoire. Les résultats de leurs recherches concourent à souligner l'intérêt renouvelé de l'hypothèse infectieuse.

Du point de vue thérapeutique, la littérature est moins abondante. La nature tumorale de l'affection et sa coutumière bénignité relative inclinaient à l'ablation chirurgicale. Cependant, STICKER (1907) constate la régression des néoformations en injectant à leur intérieur des enzymes microbiennes. L'année suivante, le même auteur obtient une régression temporaire avec un traitement à l'atoxyl. DEMONBREUN et GOODPASTURE (1934) mettent en évidence l'immunité acquise par les chiens dont les tumeurs ont régressé spontanément, ainsi que l'action de l'immun-sérum de lapin sur les cellules tumorales. En 1948, un traitement médical par la vitamine PP laisse espérer des résultats satisfaisants. Tous ces résultats thérapeutiques semblent militer en faveur de la nature inflammatoire de l'affection. Son origine infectieuse probable reste à prouver.

Dans le présent travail, nous avons relaté les modifications cliniques et histologiques obtenues après différents traitements médicaux : la Vitamine PP (étudiée déjà par LACOUR), l'acide nicotinique, les complexes antagonistes

à base de streptomycine et la Roentgenthérapie à dose anti-infectieuse dont les heureux résultats cliniques font l'objet de recherches plus complètes (1).

Dans l'impossibilité de reprendre une étude détaillée des tumeurs vénériennes du chien, nous en rappellerons les points les plus importants pour replacer dans leur cadre les résultats de nos observations.

Répartition géographique - Épidémiologique (2).

L'histoire de l'affection nous révèle son ubiquité.

En Europe, on l'observe surtout en Allemagne et en Russie. Hobday la signale en Angleterre, Ajello en Italie, Gallego en Espagne, Pélouro au Portugal. En Asie, la néoplasie a été décrite par Matsura et Hiroye au Japon.

En Amérique, elle est fréquente d'après Feldmann, et tout spécialement à New-York (Beebe).

Elle est bien connue en Afrique du Sud dit Jackson, mais serait plus rare en Afrique du Nord.

En France, elle est assez fréquente et revêt une importance de plus en plus grande. Alors qu'elle semble ignorée dans certaines régions, elle existe à l'état enzootique ailleurs. Une étude actuellement en cours sur sa répartition dans le Sud-Ouest de la France nous montrera mieux la fréquence toujours croissante de l'affection dans cette ré-

---

(1) Gouaud, *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, en préparation.

(2) Nanta, Lasserre, Bazek, Puget, Marquès, Bru, Premiers résultats d'une enquête sur les tumeurs vénériennes du chien (*Revue de Médecine Vétérinaire*, 1949).
Genty, *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, en préparation.

gion. Par son caractère contagieux très net, il en résulte de vraies épizooties de village. Dans quelques cas, cette maladie semble exister à l'état sporadique, car il est souvent difficile de déceler son origine contagieuse.

Étiologie.

1° *Matières virulentes.*

L'agent assurant la transmission de la maladie est encore l'objet de nombreuses discussions. Pendant longtemps, on a incriminé l'écoulement sanguino-purulent qui accompagne la plupart du temps ces tumeurs.

Expérimentalement, la maladie a pu être reproduite par dépôt de ce liquide sur la muqueuse vaginale. Mais l'essai de transmission par filtrats de tumeurs, obtenus par passage sur bougies Berkeffeld n'a jamais donné de résultat positif.

Cette impossibilité de transmission par matériel acellulaire est maintenant communément reconnue. On admet généralement que, dans les conditions naturelles, ce sont les cellules néoplasiques qui se greffent par suite de solutions de continuité réalisées sous l'action traumatique du coït.

2° *Résistance.*

Les cellules tumorales fraîches sont seules responsables jusqu'à ce jour de la transmission de la maladie. Le refroidissement et la dessication,, la rupture des cellules dans un liquide hypotonique et par centrifugation, l'effet de la chaleur (60 — 80° centigrades) suppriment le pouvoir néoplasique des transplants.

Cependant, d'après STICKER, une température de + 50° pendant deux heures ne réussit pas à détruire les propriétés permettant la production d'une tumeur. D'autre part, le matériel transmissible est capable de résister à une température de — 13° C pendant 25 heures. Par contre, le tissu tumoral devient inactif après 30 jours à une température de — 11° C.

3° *Réceptivité.*

Cette affection se rencontre exclusivement dans l'espèce canine. Dans les conditions naturelles, l'atteinte d'une autre espèce n'a jamais été signalée. Les très rares cas observés chez le renard se rapportent aux greffes expérimentales réalisées par STICKER.

Apparemment, toutes les races sont sensibles. HOBDAY avait observé une particulière fréquence chez les Bulldogs, JACKSON chez les Fox. A Toulouse, les sujets des races les plus diverses paraissent sensibles.

L'influence du sexe se traduit par une plus grande atteinte des femelles. Le fait qu'un chien couvre plusieurs chiennes explique la raison pour laquelle ces dernières paient le plus lourd tribut. Enfin, c'est vers 3 ou 4 ans que l'affection se présente avec son maximum de fréquence, plus tôt sur les mâles, plus tard chez les femelles. Ces variations sont en rapport avec les particularités de leur vie sexuelle (LESBOUYRIES). HOBDAY n'a jamais décelé la maladie chez les femelles pubères. Les statistiques montrent que dans l'ensemble la maladie n'apparaît pas avant un an et qu'elle est rare dans les dernières années de la vie.

4° *Transmission de la maladie.*

Le caractère contagieux de cette affection est aujourd'hui un fait communément admis. SMITH et WASHBOURN ont démontré cette grande contagiosité en permettant à un chien à lésion pénienne de couvrir douze chiennes sur onze desquelles se développe la même tumeur; un deuxième mâle ayant couvert trois de ces chiennes présenta consécutivement cette néoplasie au pénis. HOBDAY confirme ce fait dans les conditions naturelles : il retrouve toujours dans le voisinage des femelles infectées l'étalon responsable. A la clinique, nous avons souvent pu, après une petite enquête, constater la manifestation certaine de cette contagion (mâles et femelles cohabitant — villages infectés).

Cette transmission s'effectue généralement à l'occasion du coït, comme nous l'avons vu précédemment. Cependant, le simple contact d'une muqueuse excoriée avec les cellules tumorales pourrait aussi être cause de transmission. FELDMANN signale une néoplasie siégeant dans une orbite et une autre sous la peau de la région frontale gauche, en dehors de toute lésion génitale : la transmission aurait eu lieu pendant le part de la mère porteuse de tumeurs. JACKSON, GOODPASTURE et DEMONBREUN ont aussi affirmé ce mode de transmission par contact, à l'occasion de léchage ou de morsure. Cependant, s'il doit être pris en considération, surtout lors de localisations extragénitales, il doit être tenu pour exceptionnel : la transmission par contact et au moment du coït reste la règle.

ÉTUDE CLINIQUE.

1° *Localisations.*

Le lieu d'élection le plus communément rencontré est représenté par la muqueuse génitale dans les deux sexes. Chez le mâle, ces tumeurs se trouvent sur le pénis ou à la face interne du fourreau, avec une fréquence plus grande au renflement basal de la verge. Chez la femelle, le vagin et la vulve sont surtout atteints. Les ovaires peuvent être envahis par ces néoplasies en même temps que les régions postérieures du tractus génital, alors que corps et cornes de l'utérus restent indemnes (LESBOUYRIES). De nombreux auteurs et nos observations relatent une atteinte assez fréquente des ganglions régionaux.

Cependant, des localisations extragénitales ont été souvent observées : FELDMANN, dans le conjonctif entre le pénis et l'abdomen, dans la région orbitaire et frontale, STUBBS et FURTH, au niveau de la jambe, BEEBE et EWING dans n'importe quelle partie du corps. A l'Ecole de Toulouse, nos Maîtres ont aussi constaté ces néoplasies dans des régions variées.

Sont-ce des métastases ou des formes indépendantes ? LOMBARD pense que, le plus souvent, il s'agit d'une tout autre lésion. Les travaux récents ont permis de confirmer l'idée déjà soutenue de l'existence de métastases.

2° *Symptômes.*

— Incubation : Il est difficile de préciser la période d'incubation. Le délai d'apparition de la phase clinique serait au minimum de 14 jours (JAKOB) ou 16 jours

(MENSA) à 1 mois (SMITH et WASHBOURN) et même plus (AJELLO).

— Phase de début : Chez le chien, le premier signe de l'affection est un léger prurit de la région pénis-fourreau qui incite l'animal à se lécher : on note alors un léger écoulement glaireux et sur la muqueuse pénienne on constate une inflammation catarrhale discrète; deux semaines plus tard, apparaissent de petites élevures bien circonscrites hémisphériques, de couleur grisâtre et même quelquefois teintées de sang, de la grosseur d'un grain de mil, brillantes; on trouve les mêmes lésions sur la muqueuse vaginale et vulvaire de la chienne. A cette phase à symptomatologie discrète, l'affection est bien souvent méconnue.

— Phase d'état : Les signes locaux sont alors plus importants. L'écoulement préputial et vulvaire est sanguinolent, hémopurulent quelquefois.

A l'inspection, on est souvent frappé par une tuméfaction externe due aux végétations. Ces dernières atteignent le volume moyen d'une noix, froide et indolore, ou peu douloureuse à la palpation et sont situées surtout à la base du pénis chez le chien. Chez la chienne, les néoformations peuvent saillir à la fente vulvaire et obstruer l'ouverture jusqu'à rendre impossible l'exploration digitée ou instrumentale des premières voies génitales. Le coït est alors impossible. Le toucher ou l'exploration instrumentale de la vulve, du vagin, du pénis et du fourreau permettent de déceler l'existence de nombreuses végétations papillaires, sessiles ou pédiculées, circonscrites ou diffuses, de forme variable (verrue, mûre, chou-fleur), ulcérées ou non. Elles sont luisantes, de consistance molle, élastique ou plus ferme, de coloration blanc rosé, rouge-jaunâtre ou rouge-brun. On n'observe pas ordinairement de symptô-

mes généraux. Il est exceptionnel, même lors de lésions importantes, d'observer des manifestations de cachexie, sauf dans les formes généralisées. Dans les deux sexes, lorsque l'urètre est obstrué partiellement, il y a dysurie et strangurie.

Diagnostic.

Le diagnostic précoce est rare parce que les signes du début échappent au propriétaire. Plus tard, il est facile et ne peut qu'être confirmé par le diagnostic histologique. Si les végétations intéressent le gland ou la vulve et y restent localisées, l'inspection externe suffit.

Dans les cas graves chez le mâle, il suffit de découvrir le pénis pour vérifier les lésions internes. Cette manœuvre est parfois impossible par suite d'adhérences ou d'excès de volume des tumeurs. Chez la femelle, l'exploration digitée ou instrumentale convient bien pour s'assurer des lésions vestibulo-vaginales.

Ce diagnostic doit éliminer au début l'inflammation catarrhale banale du pénis ou du vagin et de la vulve.

Chez la chienne, le vagin peut être le siège de fibromes mais ils sont rares, de forme arrondie ou ovale et nettement encapsulés.

Le diagnostic des formes extragénitales sera demandé à l'ensemble des faits cliniques, histologiques et expérimentaux.

Pronostic.

Cette affection est bénigne de par son siège et de son évolution : l'état général ne subit jamais de grands trou-

bles et le développement est assez lent. Cependant, jusqu'à ce jour, le pronostic restait sérieux car le traitement chirurgical, seul employé, s'avérait souvent illusoire et exposait à des nombreuses récidives, surtout lors de végétations diffuses. Il semble plus favorable depuis la mise en œuvre de la Roentgenthérapie qui, à dose anti-infectieuse, donne des guérisons parfaites.

Prophylaxie.

La prophylaxie médicale n'existe pas. Retenons cependant que Demonbreun et Goodpasture entre autres signalent que les animaux guéris présentent une immunité acquise, que certains chiens sont naturellement réfractaires à des inoculations expérimentales et enfin que l'immun-sérum de lapin a une action agglutinante et lysante sur les cellules tumorales.

La prophylaxie sanitaire est aussi assez difficile à réaliser. Il faudrait isoler les malades et leur éviter le contact sexuel avec les chiens sains. La castration préconisée par certains n'est pas toujours efficace, car le désir sexuel peut être conservé encore un certain temps. Il nous a été présenté à la consultation un chien castré depuis deux ans et qui présentait des lésions débutantes. En outre, quand la castration est faite, le malade a déjà pu contaminer plusieurs sujets.

Traitement.

L'ablation chirurgicale des lésions constituait naguère la seule méthode thérapeutique mise en œuvre contre cette affection. Cette excision est complète et satisfaisante dans

les cas de végétations circonscrites. Elle s'avère insuffisante et nécessite des réinterventions lorsque la tumeur est diffuse. Ces insuccès justifient les tentatives d'autres thérapeutiques. BERGELL et STICKER avaient obtenu la régression des néoplasies par injections intratumorales d'enzymes vivantes, BEEBE et TRACY par injection de toxines bactériennes. D'autres auteurs avaient préconisé l'emploi de la lutéine.

L'injection sous-cutanée d'Atoxyl aurait aussi donné des régressions partielles (STICKER). Mais tous ces résultats n'ont reçu aucune confirmation pratique.

Plus récemment, des guérisons totales ont été obtenues avec la Nicotamide (LACOUR). Sous les directives du Professeur LASSERRE, nous avons continué cette expérimentation en y ajoutant des observations relatives à un traitement à l'acide nicotinique et à la streptomycine, qui ont été à l'origine de ce travail. Enfin, la Roentgenthérapie, dont l'expérimentation est encore en cours, assure des guérisons parfaites dans la plupart des cas et semble devenir la meilleure méthode de traitement.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Une étude histologique et cytologique complète de la tumeur a été faite par nos Maîtres dans le courant de l'année 1948. Elle a fait l'objet de la thèse de LACOUR (1949) et nous nous contentons de donner ici un résumé de ces travaux.

Ainsi que nous l'avons dit précédemment, les hypothèses les plus diverses ont été soutenues : sarcome globocellulaire, sarcome à cellules rondes, lymphosarcome,

endothélio-sarcome, lympho-réticulo-endothélio-sarcome, sarcome polymorphe, granulome, etc... Cette confusion est due aux divers aspects que peut présenter la coupe de cette tumeur. En effet, par un examen histologique approfondi, on peut classer les principales cellules rencontrées dans l'ordre suivant :

— Cellules jeunes à noyau clair, arrondi ou ovalaire constitué par de la chromatine peu dense, contenant 1 ou 2 nucléoles et entouré par une couche peu épaisse de protoplasme.

— Des cellules jeunes voisines, mais plus volumineuses, à noyau encoché ou réniforme, avec un protoplasme plus abondant, et bourré de vacuoles, à contour irrégulier, polygonal.

— Des cellules de petites dimensions, arrondies ou ovalaires à noyau volumineux (aspect de lymphocytes).

— Certaines cellules simulant les grands lymphocytes.

— Des cellules de mêmes dimensions que les précédentes, mais avec un noyau plus volumineux réniforme et à disposition excentrique, donnant l'impression de monocytes.

— Parfois, les cellules sont losangiques ou quadrangulaires à protoplasma abondant et acidophile et à noyau ovalaire et central. Elles ont l'aspect de cellules épithélioïdes, mais leurs limites sont toujours nettement distinctes.

— Des cellules en mitose.

— Des cellules de petites dimensions à noyau foncé et excentrique, ayant l'aspect d'une cellule plasmocytoïde.

— Exceptionnellement, quelques polynucléaires neutrophiles.

— Enfin, on trouve parfois des plages importantes d'œdème et des nappes de globules rouges.

Ces différents types de cellules se répartissent dans des loges formées par des travées conjonctives suivant des proportions variables, ce qui donne les tableaux histologiques suivants :

a) Formes dans lesquelles prédominent les cellules rondes.

La capsule conjonctive périphérique est peu épaisse, les travées intratumorales sont fines; souvent, on trouve des plages de globules rouges. Dans ce tableau, on peut rencontrer :

1° Un aspect dans lequel les alvéoles sont bourrées de cellules tassées à contour polygonal, avec protoplasma contenant de nombreuses vacuoles. Il n'y a pas d'œdème extracellulaire. Ce serait l'aspect initial de la tumeur;

2° Un aspect dans lequel les alvéoles sont occupés par de l'œdème. Dans ce dernier, nagent des cellules petites, à noyau très foncé, à protoplasma peu abondant et basophile (aspect lymphocytoïde ou plasmocytaire) ;

3° Enfin, parfois des alvéoles constitués en partie par des cellules avec de nombreuses vacuoles, en partie par de petites cellules.

b) Formes dans lesquelles prédominent les fibres conjonctives. La tumeur est constituée en grande partie par des fibres conjonctives identiques à celles de la capsule délimitant çà et là quelques petites loges où sont tassés de rares éléments cellulaires arrondis présentant l'aspect d'une des nombreuses cellules décrites plus haut.

c) En réalité, sur une même tumeur, on retrouve ces divers aspects plus ou moins juxtaposés.

Dans l'impossibilité de résoudre le problème par ces méthodes de recherches, nos Maîtres ont essayé le procédé plus récent des impressions tissulaires.

L'étude cytologique pratiquée selon la méthode des impressions sur lame, après coloration au May-Grünwald-giemsa, permet de retrouver constamment à quelques variantes numériques près, les mêmes types cellulaires.

— Cellules réticulaires pouvant comporter par endroits des plasmodes.

— Cellules réticulaires isolées ou tassées, bourrées de granulations azurophiles.

— Cellules de type monocytaire ou monocytoïde dont certaines sont normales, alors que d'autres présentent une basophilie très nette du protoplasme.

— Enfin, des éléments de type inflammatoire ou dégénératif (plasmocytes, cellules de Rieder).

Le nombre des cellules en caryokinèse est considérable.

Ainsi, dans l'ensemble, cette affection se rapproche beaucoup du mycosis fongoïde de l'homme.

Malgré les différences de détail qui les séparent, ces deux affections peuvent être placées dans le cadre des réticuloses inflammatoires où les tumeurs vénériennes du chien affectent le type d'un monocytome réticulaire.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

Nos observations cliniques ont été choisies parmi les 176 recueillies au service de clinique chirurgicale au cours des années 1947-48 (numérotées de 1 à 66) et 1948-49 (numérotées de 101 à 210).

Les premières ont été publiées dans la thèse de LACOUR des secondes nous ne retiendrons que les plus instructives pour notre étude.

Pour la commodité de l'exposé des résultats cytologiques nous conviendrons d'exprimer par les chiffres de 1 à 9 les différentes cellules entrant dans la constitution des tumeurs vénériennes, dans l'ordre qui suit :

1. Cellule réticulaire macrophagique : Cellule volumineuse claire à noyau ovalaire ou arrondi présentant une chromatine délicate, finement ouvragée et souvent un ou plusieurs nucléoles (dérive des cellules réticulaires indifférenciées).

2. Hémohistioblaste : Cellule réticulaire indifférenciée qui se détache du syncitium pour se préparer à se diviser et à se transformer en cellules du sang et en cellules libres des tissus.

3. Hémocytoblaste : Cellule-souche de toutes les cellules du sang, sauf les monocytes.

4. Histioblaste : Cellule-souche de toutes les cellules du tissu conjonctif.

5. Cellule plasmocytaire : Cellule histioblastique ayant évolué ou évoluant vers le plasmocyte, avec noyau excentrique et protoplasme basophile.

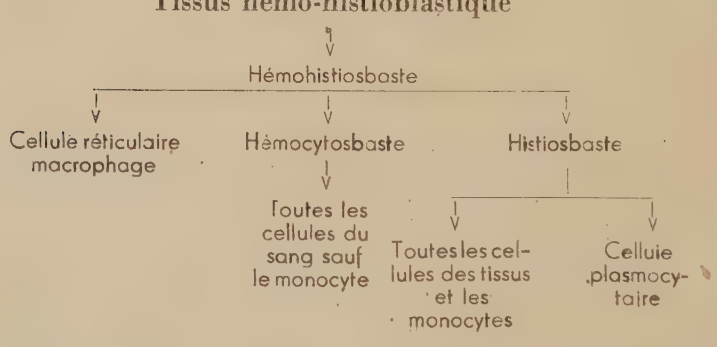
6. Lymphocytes.

7. Monocyte . Cellule dérivée de l'histioblaste, encore appelée grand mononucléaire.

8. Fibroblastes : Cellules du tissu conjonctif.

9. Polynucléaires.

Le schéma suivant résume ces différentes évolutions :



I. EXPÉRIMENTATION DU NICOTINATE DE SODIUM

Observation n° 107.

Chienne épagneul breton, 1 an, présentée à la clinique le 6 novembre 1948.

La chienne a été saillie vers le 20 juin par un chien mort peu après. L'écoulement sanguinolent est apparu dans le courant de la première semaine de septembre, soit 2 mois 1/2 après la saillie et 12 jours après le part.

Un confrère a excisé à ce moment les tumeurs existantes. Trois semaines plus tard, un écoulement léger reparaît avec une évolution progressive de la masse tumorale.

Les lésions perçues à notre examen consistent en un bourgeon de la grosseur d'une noix, sur la lèvre droite de la vulve; cette lèvre est tuméfiée et éversée, découvrant une plage de bourgeons ulcérés de la dimension de la pièce de un franc.

Du point de vue thérapeutique, nous avons employé le Nicotinate de sodium à la dose de 0 gr. 05 par jour, du 10 novembre au 11 décembre, soit pendant 31 jours (1 gr. 55 en tout).

Dès le troisième jour du traitement, on note une forte congestion des bourgeons avec un écoulement muqueux jaunâtre, devenant sanguinolent après toucher vaginal.

La régression s'amorce quelques jours plus tard.

Elle est nette vers le douzième jour; la lèvre éversée a presque repris sa position normale et la masse centrale est largement nécrosée. L'écoulement est alors hémorragique. Vers la fin du traitement, il persiste un relief périphérique de consistance ferme. Le centre de la masse tumorale s'est complètement affaissé; un écoulement léger persiste.

La chienne, reprise par le propriétaire le 17 décembre est ramenée dans le courant du mois de janvier, les lésions ont repris du volume. On décide de les traiter aux Rayons X. Mais, entre temps, l'animal est atteint d'hépato-néphrite et le propriétaire décide sa sacrification.

Observation n° 110.

Chien Groenendaël présenté à la consultation le 10 novembre 1948, pour écoulement au fourreau depuis trois mois.

L'examen des lésions révèle une couronne de polypes coiffant complètement le gland, du volume total d'une noix, cachant le méat urinaire et trop volumineux pour réintégrer le fourreau. Les mictions sont rendues pénibles, le moindre attouchement du gland les détermine par irritation de l'urètre. Entre les deux renflements péniens sur la face dorsale, on trouve un petit polype de la grosseur d'un haricot. En arrière du renflement postérieur, il existe encore une masse tumorale de la grosseur d'une amande (biopsie n° 1).

Le traitement au Nicotinate de sodium est institué à la dose de ;

10 cg. par jour pendant les seize premiers jours.
20 cg. par jour pendant les treize jours suivants.
30 cg. par jour pendant les deux derniers jours.
soit une dose globale de 4 gr. 80 en 31 jours.

Du point de vue clinique, nous avons noté les modifications suivantes :

— Au troisième jour, les polypes sont congestionnés avec des points violacés.

Par la suite, ces régions plus congestionnées s'ulcèrent, se nécrosent provoquant par endroits l'apparition d'effondrements découpant de petits bourgeons pédiculés. On note des hémorragies à la pointe des dentelures. Il s'ensuit une régression de la masse terminale surtout : le méat peut être découvert et la tumeur rentrée dans le fourreau. L'écoulement continue jaunâtre, puis sanguinolent après toucher (biopsie n° 2).

— Au vingtième jour, le bourgeon terminal présentant plusieurs plages nécrosées jaunâtres, se rétrécit toujours mais sa consistance est très augmentée. Le bourgeon basal s'affaisse au centre.

— A la fin du traitement, le bourgeon terminal s'est réduit de moitié; on voit la pointe du gland émerger de la masse; le petit polype supérieur n'a guère changé d'aspect. Le polype basal est diminué aussi de moitié, mais sa consistance devenue friable est de nouveau très ferme (biopsie n° 3).

Les lésions persistantes sont alors excisées.

Du point de vue histologique.

Biopsie n° 1. — Avant l'application du traitement, on note de nombreuses cellules réticulaires, la plupart vacuo-

laires, beaucoup d'œdème intercellulaire et peu de conjonctif.

Biopsie n° 2. — Après 10 jours de traitement, la coupe présente peu de tissu conjonctif, des alvéoles de petites dimensions, à l'intérieur desquels on trouve de petites cellules à noyau volumineux et sombre, tassées, mais distinctes, simulant des travées d'allure épithéliomateuse.

Biopsie n° 3. — A la fin du traitement, on a des traînées denses de cellules rondes dont la moitié ont un noyau clair et l'autre moitié un noyau riche en chromatine. Il existe un peu d'œdème entre les cellules.

Cytologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
95		2		2				1

Donc, 1/45e des cellules à tendance plasmocytaire; il existe en outre de nombreuses vacuoles dans le protoplasma des cellules réticulaires et quelques mitoses.

Biopsie n° 3. — Après le traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
87		2						11

Toutes les cellules réticulaires ont un gros nucléole (augmentation des polynucléaires); quelques vacuoles apparaissent dans le protoplasme et même dans le noyau de certaines cellules. Quelques mitoses persistent.

Observation n° 108.

Chienne griffon vendéen, 3 ans, présentée à la consultation le 3 novembre 1948. A l'examen vulvo-vaginal, on

note sur la face latérale droite un bourgeon en partie lisse (recouvert par la muqueuse), en partie ulcéré, continué par un placard long de 5 centimètres, terminé par un bourgeon en saillie de la grosseur d'une noisette. La muqueuse de la lèvre droite de la vulve est refoulée à l'extérieur (biopsie n° 1). Cet animal n'a été l'objet d'aucun traitement.

Nous instituons le traitement au Nicotinate de sodium à la dose de :
60 cg. par jour pendant les seize premiers jours.
20 cg. par jour pendant les seize derniers jours,
soit une dose globale de 1 gr. 80 pour une durée du traitement de 32 jours.

Durant cette période, nous avons noté les modifications cliniques suivantes :

— Dès le début, le bourgeon externe apparaît plus congestionné, avec une petite ulcération.

— Vers le cinquième jour, une diminution de volume est constatée ; la lèvre vulvaire droite est moins éversée, la tumeur externe présente alors 2 ulcérations plus importantes. Il s'écoule une sérosité jaunâtre.

— Le dixième jour, la résorption du bourgeon externe est nette ; il est séparé en deux par un sillon assez profond. La consistance augmente.

Quelques jours plus tard, l'écoulement est moins abondant ; le polype externe est stable, le placard interne ressemble à un tapis de petites acuminations et le bourgeon interne se résorbe nettement.

— Le vingtième jour, le volume total des polypes n'a guère diminué. Mais on note une certaine friabilité du

bourgeon profond, alors que tout le reste présente une consistance ferme. Un léger écoulement persiste.

— A la fin du traitement, l'état est stationnaire, la palpation du polype interne friable provoque le détachement de petits bourgeons (biopsie n° 2 sur un bourgeon détaché).

— L'animal repris par son propriétaire est ramené à la consultation deux mois après. Ce dernier nous signale alors que les écoulements s'étaient complètement arrêtés, mais qu'ils viennent de se reproduire depuis une huitaine de jours. A notre examen vulvo-vaginal, les lésions ont encore régressé; leur consistance est ferme et leur surface lisse.

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

Très nombreuses cellules tassées rappelant un épithélioma. Peu de conjonctif.

Biopsie n° 2. — Après le traitement :

Aspect très polymorphe : Par endroits, il existe des cellules tassées, mais nettement distinctes les unes des autres. Ailleurs, on trouve de larges espaces dans lesquels nagent des cellules séparées. La majorité des cellules sont claires et nucléolées. D'autres sont petites et sombres.

Cytologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
45		17		2	2			34

Enormément d'hématies et environ 1/3 de cellules réticulaires contenant des vacuoles; dans une ou deux de ces cellules, on note la présence de granulations azurophiles.

Biopsie n° 2. — Après le traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
86		8						6

Il y a peu de vacuoles dans le protoplasme; on trouve une mitose anormale.

Observation n° 109.

Chienne setter blanc et noir, 4 ans, présentée à la consultation le 4 novembre 1948. Cet animal a déjà été opéré de polypes vénériens à deux reprises : en février et en mai de la même année. Les lésions ont réapparu avec plus d'intensité. A l'examen vulvo-vaginal, on distingue : sur la lèvre vulvaire gauche un bourgeon ovalaire de 4 centimètres dans le plus grand axe. Ce bourgeon est ulcéré. Il est continué par un polype de la grosseur d'une noisette recouvert par la muqueuse lisse. Un noyau ferme, limité par la muqueuse cicatrisée, de la grosseur d'une amande leur fait suite. Enfin, dans le vagin, à l'extrémité du doigt explorateur, nous distinguons de nombreux noyaux en forme de haricots et amandes de consistance ferme (biopsie n° 1).

Nous instituons le traitement au Nicotinate de sodium à la dose de :

0 gr. 05 par jour pendant les dix-sept premiers jours.
0 gr. 15 par jour pendant les treize derniers jours,

soit une durée du traitement de 30 jours et une dose totale de 2 gr. 80.

Nous avons constaté les modifications cliniques suivantes :

— Le cinquième jour, la masse tumorale visible extérieurement est congestionnée; elle diminue de volume; en même temps se creusent trois sillons confluents la divisant en trois parties, et contenant en leur fond une sérosité jaunâtre devenant sanguinolente après toucher. Le ramollissement de ce polype est sensible; dans le vagin, il n'y a aucun changement.

— Le treizième jour, l'écoulement jaunâtre puis sanguinolent continue. Les lésions externes ramollies régressent. Les lésions profondes sont dépressibles et semblent se pédiculer. Le quatorzième jour, on fait une deuxième biopsie.

— Le vingt-huitième jour, la dose ayant été triplée depuis 5 jours, le placard vulvaire est plus congestionné, l'écoulement séreux jaunâtre est plus intense. Les bourgeons du vagin ont régressé mais sont plus consistants.

— A la fin du traitement, il persiste sur la lèvre gauche un placard ulcéré, épais et dense, surmonté par un bourgeon de la grosseur d'une noisette; dans le vagin, on distingue nettement 5 ou 6 bourgeons bien pédiculés, ayant régressé de moitié.

La consistance de ces lésions est très ferme, l'écoulement est nul.

On décide alors d'entreprendre un traitement aux Rayons X.

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant l'injection de nicyl : on trouve de nombreuses cellules noyées dans du liquide d'œdème et peu de tissu conjonctif.

Biopsie n° 2. — Le quatorzième jour, après avoir injecté à l'animal une dose totale de Nicotinate de sodium égale à 0 gr. 70, l'épithélium apparaît fortement épaissi, dessinant des travées descendant très profondément; en dessous, c'est du tissu conjonctif peu riche en cellules; on aperçoit seulement des amas de cellules rondes foncées sous l'épithélium.

Observation n° 117.

Chien fox noir, 3 ans, présenté à la consultation le 24 novembre 1948 pour écoulement sanguinolent au fourreau depuis deux mois. Cet animal n'a été l'objet d'aucun traitement.

A l'examen des organes génitaux, on note de nombreux polypes vénériens au niveau du renflement postérieur du pénis : sur la face latérale gauche de ce renflement, un placard, de la surface de la pièce de un franc, mamelonné, à bords arrondis, largement pédiculé et de faible consistance; sur la face dorsale, un bourgeon sessile de la grosseur d'une noix dont la surface libre présente l'aspect d'une crête de coq fraisée; sur la face ventrale, un autre bourgeon de même aspect, mais pédiculé. Enfin, en avant de ce renflement, et sur la face dorsale du pénis, on trouve des petits polypes arrondis sessiles, de la grosseur d'un pois (biopsie n° 1).

Le traitement au Nicotinate de sodium a été entrepris aux doses suivantes :

0 gr. 05 le premier jour.
0 gr. 10 par jour, pendant les deux jours suivants.
0 gr. 20 par jour, pendant les quinze jours suivants.
0 gr. 30 le dernier jour,
soit une dose totale de 3 gr. 55 répartie sur 19 jours.

L'état général de l'animal est toujours resté bon.

Les modifications cliniques perçues peuvent se résumer ainsi :

— Le cinquième jour, le bord des placards est plus dentelé, leur consistance diminue et l'écoulement s'atténue.

Après évagination du pénis, la masse tumorale apparaît très congestionnée. On note des points hémorragiques au niveau des dentelures.

— Le huitième jour, la congestion est moins accusée. Les bords des différents polypes sont frangés. La consistance générale est friable. Un sillon se creuse à la formation inférieure tendant à la séparer en deux parties distinctes.

— Le dix-huitième jour, la réduction de volume est nette.

Les placards s'amincissent de plus en plus. au point de prendre l'aspect de pinceaux. Leur consistance est très friable : des fragments de polypes sont trouvés libres sur le prépuce (biopsie n° 2).

— A la fin du traitement, on décide d'exciser les tumeurs restantes; l'opération est facile du fait que les lésions sont bien pédiculées (biopsie n° 3).

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

Sur la coupe, apparaissent de très nombreuses cellules d'aspect réticulaire, noyées dans du liquide d'œdème.

Biopsie n° 2. — En cours de traitement :

Le tissu conjonctif est peu abondant.

On trouve des cellules rondes nettement séparées, dont quelques-unes adhèrent au tissu conjonctif. Ces cellules sont tantôt de petites dimensions à noyau foncé, tantôt plus volumineuses à noyau clair. La majorité de ces dernières possède un nucléole.

Biopsie n° 3. — A la fin du traitement :

La coupe révèle peu de tissu conjonctif, de volumineuses cellules claires tassées les unes contre les autres avec quelques rares cellules foncées et de petites dimensions.

Cytologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
43		31		7				19

On trouve une mitose, de nombreuses hématies, de nombreuses vacuoles dans le protoplasma et une cellule monstrueuse.

Biopsie n° 2. — En cours de traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
60		15		3	4	3		15

Il existe des vacuoles dans les 2/3 des cellules réticulaires; certaines donnent même l'impression d'être vides.

Observation n° 118.

Chien épagneul français pie marron, présenté, vierge de tout traitement, à la consultation du 29 novembre 1948. A l'examen des organes génitaux, nous observons : à la base de la muqueuse préputiale, une couronne de bourgeons de grosseur variable d'une lentille à une noisette pédiculés et de consistance peu ferme; à la face inférieure du renflement basal : un bourgeon mûriforme de la grosseur d'une cerise et à la face supérieure de ce même renflement, quelques petits mamelons du volume d'un petit pois (biopsie n° 1).

Le traitement au Nicotinate de sodium a été fait aux doses suivantes :

0 gr. 10 le premier jour.
0 gr. 20 les quatorze jours suivants,
soit uns dose totale de 2 gr. 90 en 15 jours.

Du point de vue clinique, nous avons noté :

— Le troisième jour, un écoulement hémorragique et une congestion très accusée des bourgeons qui semblent plus friables.

— Le septième jour, un écoulement séro-sanguinolent, une réduction de moitié de la masse totale et une consistance très friable.

— Le dixième jour, une réduction des 3/4 de la totalité des lésions en arrière du renflement basal : il reste une surface mamelonnée rose pâle. A la face supérieure de ce renflement, 2 bourgeons de la grosseur d'un pois persistent; leur consistance est assez ferme. A la face inférieure,

le seul bourgeon existant est très congestionné. L'écoulement diminue.

— A la fin du traitement, il reste des bourgeons bien délimités, de consistance plus ferme, de coloration rose pâle. La régression, progressive au début, est arrêtée. L'écoulement est nul.

Deux semaines plus tard, les bourgeons toujours rose pâle ont augmenté de volume et de consistance et sont brillants. Nous reprenons les injections de Nicotinate de Sodium à la dose de 20 cg. par jour pendant 4 jours.

On décide d'opérer l'animal 5 jours plus tard : 13 petits bourgeons de la grosseur moyenne d'un pois sont excisés. Les lésions sont donc réapparues avec une intensité presque égale à celle des lésions primaires (biopsie n° 2).

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

On note peu de tissu conjonctif, de nombreuses cellules rondes, libres, séparées, de petites dimensions, avec un noyau tantôt pauvre, tantôt riche en chromatine. Il y a beaucoup d'œdème entre ces cellules.

Biopsie n° 2. — Après le traitement, plus une période de 20 jours durant laquelle les tumeurs avaient repris leur volume initial : il y a peu de tissu conjonctif au centre de la tumeur, de nombreuses cellules à noyau clair, tassées les unes contre les autres, et quelques petites cellules à noyau foncé.

Observation n° 121.

Chienne briquet, 2 ans, présentée à la consultation le 3 décembre 1948. Le propriétaire signale que sa chienne a été couverte il y a 6 mois environ par deux chiens. Elle a mis bas normalement le 1er septembre. L'écoulement pathologique est apparu vers le 1er octobre (3 mois après la saillie) et persiste depuis. Les lésions perçues à notre examen consistent en un gros placard polypeux sessile, de la grosseur d'une noix et de consistance ferme. Il est situé sur le plafond de la vulve et sa surface est ulcérée.

Le traitement au Nicotinate de sodium a été fait aux doses suivantes :

0 gr. 10 le premier jour.
0 gr. 20 le second jour.
0 gr. 30 les huit derniers jours.

soit une dose totale de 2 gr. 70 répartie en 10 jours.

L'évolution clinique nous a fait observer :

— Le troisième jour, la surface du placard déjà ulcéré se creuse de plus en plus suivant deux sillons.

— Le sixième jour, l'écoulement persiste. A la palpation, on ne note aucun ramollissement. La diminution de volume est peu appréciable. La plaque se nécrose de plus en plus avec rétrécissement au niveau des sillons.

— A la fin du traitement, l'écoulement sanguinolent n'a pas disparu. La diminution de volume est nette. La consistance est accrue. L'excavation de la partie supérieure du bourgeon est encore plus accusée. On décide alors d'exciser les lésions.

Observation n° 122.

Chien berger allemand, 3 ans, présenté à la consultation le 26 novembre 1948, sans aucun commémoratif.

L'examen de la verge révèle des lésions :

— A la face inférieure du gland : deux bourgeons pédiculés largement, de consistance ferme, de coloration rose clair et de la grosseur d'une noisette.

— Au renflement postérieur du pénis : à sa face supérieure, un placard très étendu, avec l'aspect d'une crête de coq et de consistance friable — à sa face inférieure, un bourgeon sessile, irrégulier et de consistance très ferme (biopsie n° 1).

Nous avons institué le traitement au Nicotinate de sodium :

0 gr. 10 le premier jour.
0 gr. 20 le second jour.
0 gr. 30 les neuf derniers jours,

soit une dose totale de 3 grammes répartie en 11 jours.

— Après trois jours de traitement les bourgeons du renflement basal se ramollissent. Leurs bords se frangent.

— Le sixième jour, les placards profonds sont très congestionnés; on note une diminution de volume assez nette. L'inférieur de creuse au centre. La consistance est très friable. Au début de l'examen, une sérosité jaunâtre s'écoulait au fourreau. Les bourgeons du gland sont aussi congestionnés; ils prennent un aspect muriforme, mais régressent très peu (biopsie n° 2).

— A la fin du traitement, les polypes de la pointe de la verge n'ont guère changé: ils sont de consistance très ferme

et de coloration rose pâle. Au renflement postérieur, la réduction de volume est très appréciable, surtout au bourgeon supérieur qui est de plus en plus friable.

On décide alors d'exciser les lésions (biopsie n° 3 faite 20 jours après la suspension du traitement).

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

On trouve sur la coupe de très minces bandes de tissu conjonctif ; la majorité des alvéoles sont bourrées de cellules tassées les unes contre les autres ; quelques-unes contiennent des cellules libres et de petites dimensions.

Biopsie n° 2. — Au milieu du traitement :

On note peu de bandes conjonctives, des cellules claires nombreuses formant parfois des travées et quelques rares cellules foncées.

Biopsie n° 3. — 20 jours après la suspension du traitement, on distingue toujours peu de bandes conjonctives, des masses compactes constituées par de volumineuses cellules claires, faciles à séparer les unes des autres et en de rares endroits des petites cellules foncées.

Observation n° 123.

Chinne Loulou présentée à la consultation le 3 décembre 1948. Le propriétaire nous signale que sa chienne a mis bas normalement 5 jeunes vivants en juillet. Elle a présenté de nouvelles chaleurs en octobre : elle a été couverte sans résultats.

A l'examen vulvo-vaginal, les deux lèvres vulvaires sont tuméfiées; sur le plancher, nous découvrons un gros placard largement pédiculé, très congestionné, ulcéré en son milieu (biopsie n° 1).

Un traitement au Nicotinate de sodium a été fait aux doses suivantes :

0 gr. 10 le premier jour.
0 gr. 20 le second jour.
0 gr. 30 par jour, les neuf derniers jours,

soit une dose totale de 3 grammes répartie en 11 jours.

Nous avons noté les modifications cliniques suivantes :

— Le quatrième jour, les bords de la tumeur s'aplatissent. La congestion est plus intense. Un sillon central s'est creusé dans le sens de la longueur. L'écoulement est sanguinolent.

— Le cinquième jour, nous faisons une deuxième biopsie.

Quelques jours plus tard, les bords se frangent de plus en plus et l'ulcération centrale s'agrandit.

A la fin du traitement, l'écoulement séro-sanguinolent persiste. Le placard est nettement divisé en deux parties par un sillon médian très profond dans le sens du grand axe de la vulve. La masse tumorale a peu régressé : sa surface est mamelonnée et présente de petites ulcérations.

La consistance a augmenté.

Les lésions persistantes sont excisées cinq jours après la suspension du traitement (biopsie n° 5).

Histologie.

— Avant le traitement :

On distingue des cellules à volumineux noyaux très clairs et des petites cellules à noyau foncé.

— Le cinquième jour, la coupe révèle quelques travées conjonctives et des cellules tassées, certaines claires et nucléolées, d'autres avec noyau sombre et allure de lymphocytes.

Cytologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
80		10						10

avec beaucoup de cellules vacuolaires.

Biopsie n° 2. — Le cinquième jour :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
95		3						2

avec beaucoup de vacuoles et beaucoup d'hématies.

Biopsie n° 3. — Au moment de l'excision :

1	2	3	4	5	6	7	8	9
82		11						7

avec de nombreuses vacuoles, même dans les noyaux.

II. EXPÉRIMENTATION AVEC LES « COMPLEXES ANTAGONISTES A BASE DE STREPTOMYCINE »

Observation n° 134.

Chien épagneul breton, 2 ans 1/2, présenté à la consultation le 5 janvier.

Le renflement postérieur du gland est entouré d'une couronne de polypes, soit 6 bourgeons pédiculés de la grosseur moyenne d'une noisette et d'aspect muriforme sur les faces latérale et inférieure. La face supérieure porte un placard polypeux, comprenant de nombreuses formations étroites, pédiculées, de la grosseur d'une lentille. Ces lésions sont congestionnées et de consistance variable.

La palpation des ganglions inguinaux révèle une légère adénite.

Un traitement par les « complexes antagonistes à base de streptomycine » est entrepris.

On injecte 30 cc. le premier jour par la voie sous-cutanée, en trois fois. Le lendemain, on trouve une légère inflammation sous-sternale aux points d'injection. On décide alors d'injecter 30 cc. du produit par la voie intermusculaire en deux fois dans la journée,

Le troisième jour, même dose; l'abattement de l'animal est rapporté à ce qu'il s'adapte très mal au régime de l'Ecole.

Le quatrième jour, même dose; on trouve une différence de coloration des lésions; elles sont rose pâle.

L'écoulement sanguinolent est moins important et il y a une légère régression de la masse totale.

Le cinquième jour, même dose.

Les sixième et septième jour, on augmente la dose qui est portée à 50 cc. en deux fois dans la journée.

Le soir de la dernière injection, l'animal est abattu et présente de l'hyperthermie : 39°8.

Le lendemain, l'état général est meilleur; on continue le même traitement qui s'avère assez difficile à pratiquer par suite de la sensibilité croissante des régions musculaires qui ont été l'objet d'injections répétées et importantes.

Le traitement est suspendu le neuvième jour. On note une résorption assez nette de la masse totale.

Le placard polypeux supérieur, assez compact au début, présente des formations recroquevillées, mamelonnées et nettement délimitées. La formation inférieure s'est évidée en son milieu. L'écoulement est presque nul. Des fragments des lésions se détachent, sans aucune intervention manuelle, par la simple évagination du pénis.

Le propriétaire reprend son animal et est invité à le ramener 15 jours plus tard; à son retour, nous constatons que les polypes ont repris leur importance primitive. On décide d'en pratiquer l'excision.

Observation n° 137.

Chienne épagneul bleu de Picardie, 8 ans, présentée à la consultation le 13 janvier 1949 pour écoulement sanguinolent depuis 6 mois. Le propriétaire nous signale que sa chienne a mis bas normalement dans le courant de l'année 1944 et que depuis elle n'aurait eu aucun contact avec un chien.

L'examen des lésions décèle une grosse masse polypeuse, de la grosseur d'une noix, bien pédiculée sur le plancher du vestibule. La consistance est ferme. La surface est ulcérée et de teinte violacée. L'écoulement sanguinolent est assez abondant. Les ganglions apparaissent en général légèrement réactionnels. On décide d'entreprendre un traitement à l'aide des « complexes antagonistes à base de Streptomycine ».

Le premier jour, nous injectons 30 cc. de ces complexes en trois fois par voie intramusculaire.

Le deuxième jour : 50 cc. en trois fois.

Le troisième jour : 75 cc. en trois fois sont injectés sans noter de réaction générale.

Le quatrième jour : la dose totale de 100 cc. est administrée par erreur en quatre fois dans la journée. Le soir, nous trouvons l'animal triste, présentant des œdèmes déclives aux quatre membres. Il garde le décubitus latéral complet dans sa cage.

Le lendemain, l'animal a repris de sa vivacité; l'allure est légèrement embarrassée; les œdèmes persistent; nous les attribuons à une intoxication par le médicament administré à une dose excessive.

A l'exploration du vagin, la masse polypeuse est réduite à la grosseur d'une noisette après 5 jours de traitement. On ordonne des paquets alcalins jusqu'à disparition des œdèmes.

Le huitième jour, on reprend le traitement à la dose de 50 cc. de complexes en deux fois.

Le lendemain, des œdèmes apparaissent de nouveau aux membres postérieurs. Le traitement est alors définitivement arrêté.

La chienne est reprise par le propriétaire. Elle est représentée de nouveau à la consultation le 15 février, soit 25 jours après la suspension du traitement. L'état des lésions est stationnaire : le volume n'a pas augmenté, la consistance est ferme, donnant l'impression de tissu fibreux au toucher. La surface est lisse, épidermisée. On décide alors d'exciser la tumeur persistante.

Observation n° 140.

Chienne porcelaine, 2 ans, présentée à la consultation le 24 janvier 1949, pour pertes sanglantes depuis le mois de juillet 1948.

Les lésions sont très étendues : la vulve est très tuméfiée au point d'atteindre le volume d'une mandarine. La lèvre vulvaire droite présente une grosse masse polypeuse diffuse et ulcérée, ainsi qu'une fistule sur sa paroi externe. La lèvre gauche est légèrement épaissie; sa surface interne est lisse. La consistance de ces lésions est ferme. L'écoulement est sanguinolent et abondant. L'exploration interne est très difficile (biopsie n° 1). Au cours du traitement par les « complexes antagonistes à base de Streptomycine »,

nous avons injecté des doses variables et noté les résultats cliniques suivants :

Le premier jour : 25 cc. de complexes.

Le deuxième et troisième jour : 50 cc.

Le quatrième jour : les lésions ont nettement régressé; l'écoulement continue. Le doigt explorateur pénètre dans la lumière vulvaire plus facilement et distingue des affaissements de la masse tumorale en certains points.

Nous injectons la même dose.

Le cinquième, sixième, septième jour : nous avons toujours employé la dose quotidienne de 50 cc. de complexes.

L'état des lésions s'est nettement amélioré : on peut éverser les lèvres vulvaires : on note encore par endroits des épaississements sur la lèvre droite surtout, de consistance ferme, de coloration grisâtre, se congestionnant par le toucher. Ailleurs, on trouve des plages nécrosées, affaissées où l'épaisseur de la lèvre est normale. La réduction de volume est donc très nette : plus de la moitié (biopsie n° 2). Mais des œdèmes sont apparus aux membres postérieurs; on suspend tout traitement pendant 5 jours.

Le treizième jour, les lésions n'ont pas changé d'aspect.

On injecte de nouveau 50 cc. de complexes.

Le quatorzième jour : 75 cc.

Le quinzième jour : 50 cc.

Le seizième jour, le traitement est suspendu, car des œdèmes sont apparus aux membres. La masse polypeuse a encore régressé, les lèvres vulvaires paraissent normales extérieurement.

Au toucher, on note encore la présence de deux petits mamelons allongés, de la grosseur d'un petit crayon, sur la paroi droite et sur le plancher.

L'écoulement sanguinolent persiste, mais en moindre quantité (biopsie n° 3).

La résorption, sans être totale, est très nette et a fait suite à chaque série d'injections.

Les œdèmes infectés ont donné lieu à la formation de phlegmons gangréneux qui ont occasionné la mort de l'animal.

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

Sur la coupe, on voit une nappe homogène de cellules rondes à noyau arrondi et contenant un nucléole. Le protoplasma est clair et vacuolaire. On distingue, en outre, quelques minces bandes de tissu conjonctif et de nombreux tubes bordés par un épithélium cylindrique.

Biopsie n° 2. — Après 7 jours de traitement :

On trouve d'épaisses bandes de tissu conjonctif, des cellules tassées, mais d'aspect polymorphe, beaucoup de mitoses, des cellules claires à noyau nucléolé et des cellules sombres.

Biopsie n° 3. — A la fin du traitement :

Bandes homogènes de cellules mal séparées les unes des autres. Noyaux d'aspects divers. Beaucoup sont arrondis, avec ou sans nucléole. Il y a des formes en mitoses. Peu de tissu conjonctif.

Observation n° 142.

Chienne berger allemand, présentée à la consultation le 27 janvier 1949. La vulve apparaît, au premier examen,

très tuméfiée, de la grosseur d'une mandarine. A l'exploration vulvo-vaginale, nous distinguons des lésions diffuses sur les deux lèvres, sensibles au toucher, de consistance ferme, à surface ulcérée. L'écoulement est brunâtre sale (biopsie n° 1).

Nous soumettons l'animal à un traitement « aux complexes antagonistes à base de Streptomycine ».

— Le premier jour, 50 cc. sont injectés en deux fois.

— Le lendemain, l'animal est légèrement abattu; il accuse une hyperthermie sensible : 40°. On lui injecte 50 cc. de soluseptazine; le soir, la température est normale. Nous reprenons le traitement à base de Streptomycine en administrant 25 cc.

Les troisième, quatrième, cinquième jour : 50 cc. en deux fois; nous observons alors des œdèmes déclives aux membres postérieurs.

Le sixième jour, 25 cc. seulement sont injectés.

Le septième jour, nous décidons de suspendre le traitement, les membres postérieurs étant toujours légèrement œdémaciés. Les lésions tumorales, diffuses au début, sont beaucoup mieux délimitées, de consistance très ferme et de coloration rose vif. L'écoulement persiste, séro-sanguinolent, mais beaucoup plus clair.

On décide alors de soumettre les lésions persistantes à un traitement par les Rayons X (biopsie n° 2).

Histologie.

Biopsie n° 1. — Avant le traitement :

On observe peu de tissu conjonctif, une masse homogène et dense de cellules claires, souvent mal limitées, à

noyau clair, contenant un seul nucléole, et enfin quelques mitoses.

Biopsie n° 2. — A la fin du traitement :

Toujours peu de tissu conjonctif.

Les cellules sont tassées, mais bien distinctes. Il existe quelques cellules sombres d'aspect lymphocytaire, mais la majorité sont des cellules claires et à noyau abondant. Quelques plages d'œdème.

CHAPITRE II

Vitaminothérapie : Vitamine P P - Nicotinate de Sodium

A. LES AGENTS THÉRAPEUTIQUES

Vitamine PP.

Les effets biologiques de la vitamine nicotinique sont si importants qu'il ne faut pas s'étonner de l'étendue de leur domaine thérapeutique.

M^me^ Dobrovolskaia-Zavadskaia a étudié l'effet de la vitamine PP dans la croisance des tumeurs chez la souris. Elle a obtenu des régressions plus ou moins importantes, mais jamais de guérison complète.

On peut en rapprocher les expériences de J. Maisin, Y. Pourbaix et J. Camermann qui ont montré que l'amide nicotinique à forte dose inhibe partiellement le cancer expérimental cutané provoqué par le badigeonnage à l'aide de benzopyrène.

En outre, de nombreux travaux ont établi l'efficacité du traitement nicotonique dans différentes affections où il est difficile de penser à une avitaminose. Certaines des

indications thérapeutiques ainsi fondées ont une réelle valeur : elles offrent des espoirs de guérison dans des affections où, jusqu'à maintenant, nous étions désarmés. On a préconisé l'emploi de la vitamine PP dans un grand nombre d'affections cutanées et muqueuses. En réalité, quelques résultats ont été obtenus dans le traitement du lichen-plan, de l'acné et de la séborrhée, de l'érythème polymorphe.

A la clinique chirurgicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, LACOUR, avant nous, a effectué des recherches sur l'efficacité de la vitamine PP, dans le traitement du « Sarcome de Sticker » chez le chien.

LACOUR a utilisé la Nicotamide en dragées dosées à 0 gr. 50 d'amide et en ampoules de deux centimètres cubes d'une solution à 5 % (0 gr. 10 d'amide par ampoule).

Nous allons reprendre ici les résultats de cette expérimentation. Nous exposerons ensuite l'action de l'acide nicotinique sur cette même affection d'après quelques observations recueillies en 1948-1949.

NICOTINATE DE SODIUM.

Consécutivement aux résultats satisfaisants obtenus avec la vitamine PP, notre Maître, le Professeur LASSERRE, nous a conduit vers l'emploi de la provitamine correspondante, l'acide nicotinique pour le traitement de cette affection vénérienne du chien.

Les raisons de cet essai étaient, en premier lieu, un prix de revient moins élevé du médicament, ce qui nous permettait une expérimentation plus étendue.

D'autre part, à la clinique de Dermatologie humaine de Toulouse, le Nicotinate de Sodium s'était révélé moin onéreux et aussi efficace que la vitamine PP.

B. LES RÉSULTATS

1. Vitamine PP ou Nicotamide.

Nous étudierons en premier lieu les résultats obtenus avec la nicotamide *sur les tumeurs greffées.*

Sur deux cas, une tumeur ulcérée et une autre sous-cutanée en pleine évolution, le succès a été total après un mois de traitement à raison de 0 gr. 35 *per os* et 0 gr. 20 par voie sous-cutanée de Nicotamide, matin et soir.

L'effet semble être très long à se faire sentir, mais ensuite l'involution est très rapide.

Il faut souligner le fait que lorsque la fonte a atteint un certain degré, elle se termine rapidement.

On peut objecter que l'évolution de ces greffes peut être spontanément régressive, cependant le médicament agit en la rendant complète rapidement.

Sur les tumeurs naturelles.

La posologie de la Nicotamide a varié de 2 à 30 gr. (0 gr. 2 à 0 gr. 8 *per os* par jour — 0 gr. 10 à 0 gr. 20 en sous-cutanée par jour, durant une période de traitement variable de 5 à 129 jours.

Sur 30 observations, les résultats les plus divers ont été enregistrés, allant de la guérison complète à l'inefficacité du traitement.

1° La guérison a été totale dans trois cas :

— Un chien de 18 mois (observation n° 45) reçoit une dose totale de 24 grammes de Nicotamide à raison de 0 gr. 4 par jour pendant les trente-cinq premiers jours. Le médicament provoque alors des phénomènes d'intolérance caractérisés par l'apparition d'œdèmes. Ces derniers disparaissent spontanément par suspension du traitement pendant une semaine. La même dose a été administrée de nouveau pendant 25 jours. La guérison s'est avérée complète vers le 120e jour.

— Un chien de 2 ans (observation n° 5) absorbe une dose totale de 4 grammes administrée à raison de 0 gr. 2 par jour pendant 20 jours. La guérison s'avère complète au 60e jour, soit 40 jours après la suspension du traitement. Les lésions primitives encore discrètes avaient pourtant déjà déterminé un essaimage ganglionnaire.

— Un chien de 12 ans, absorbe une dose globale de 6 grammes, administrée à raison de 0 gr. 2 par jour pendant 30 jours. La guérison est complète en 4 mois (observation n° 35).

Une étude histologique faite avant chaque traitement montre que cette efficacité se rapporte à des productions présentant un tissu conjonctif rare, des cellules à noyau clair et nucléolé, jeunes et volumineuses et des petites cellules à noyau foncé.

2° Sur cinq sujets, le traitement a été arrêté en cours de régression, soit de façon fortuite, soit délibérément pour des raisons de convenance.

Dans l'observation n° 61, un chien de cinq ans reçoit une dose globale de 35 grammes au cours d'un traitement d'une durée totale de 129 jours, avec des doses quotidiennes variant de 0 gr. 2 à 0 gr. 7, il ne subsiste à la fin que quelques granulations.

Dans l'observation n° 11, une chienne de trois ans reçoit une dose globale de 4 grammes correspondant à une durée de traitement de 20 jours à raison de 0 gr. 2 par jour. Les quelques granulations qui persistent après la régression de lésions importantes ont subi un mouvement de densification scléreuse qui équivaut presque à une guérison. En effet, on a pu constater une stabilisation de ces lésions sous une muqueuse normale pendant 10 mois, avec absence de tout écoulement.

Dans l'observation n° 55, sur une chienne de trois ans, on notait une réduction du volume de moitié après avoir administré une dose totale de 30 grammes (dont 8 grammes par la voie sous-cutanée). La dose quotidienne variait entre 0 gr. 75 et 0 gr. 8 *per os*. Le traitement a duré 35 jours. L'opération est pratiquée à ce moment-là.

Dans l'observation n° 22, sur une chienne de 8 ans, la réduction était encore de moitié après administration d'une dose globale de 18 grammes à raison de 0 gr. 3 à 0 gr. 4 par jour pendant 45 jours.

Dans l'observation n° 34, sur un chien de 7 ans, la lésion notablement réduite est restée stationnaire après 40 jours de traitement ayant conduit à l'administration d'une dose globale de 14 grammes. Elle fut excisée.

3° Sur deux sujets, on a abouti à un mouvement de sclérose sans réduction volumétrique importante des lésions,

Dans l'observation n° 1, une chienne de 12 ans a reçu une dose globale de 4 grammes en 20 jours (0 gr. 2 par jour). L'animal a pu être suivi pendant six mois : du point de vue clinique, on a noté une diminution progressive de l'écoulement en même temps qu'une densification des lésions qui s'est poursuivie longtemps après. Le traitement a donc conduit à une sclérose presque complète, dont rend compte l'histologie : le fragment examiné au bout de 6 mois est extrêmement dense, alors que les végétations primitives étaient molles et friables et il se trouve essentiellement constitué de tissu fibreux parsemé de rares petits îlots cellulaires (cellules d'allure lymphocitoïde).

Dans l'observation n° 28, un chien de 4 ans a reçu 12 grammes en 30 jours (0 gr. 4 par jour) ; au terme de ce délai, on prélève deux fragments qui montrent la sclérose histologique. A la lecture des coupes qui ont été faites, on note dans l'une un stroma qui domine très fortement avec quelques nids cellulaires rares et dans l'autre un stroma moins dense avec des nids cellulaires plus nombreux (cellules rondes, petites, à noyau foncé, homogène, occupant la presque totalité de cette cellule).

4° Dans sept autres cas, le traitement a provoqué une stabilisation volumétrique et un arrêt de l'écoulement.

Un chien de 5 ans (observation n° 4) a reçu une dose globale de 12 gr. 4 de Nicotamide à raison de 0 gr. 3 à 0 gr. 4 *per os*, par jour pour une durée de traitement de 40 jours.

Un bourgeon qui a été laissé lors de l'excision des lésions et l'animal ayant été soumis à un traitement complémentaire, est demeuré stationnaire, sans qu'on observe d'extension ni de récidive.

Une chienne de 6 ans (observation n° 9) a reçu une dose globale de 4 gr. 8 de Nicotamide à raison de 0 gr. 4 par jour *per os* pendant 12 jours. Au terme de ce traitement, l'état est stationnaire. Seule, une forte congestion des bourgeons est constatée.

Une chienne de 18 mois (observation n° 44) présentée à la consultation le 8 mars 1948 est soumise au traitement à la Nicotamide à raison de 0 gr. 40 par jour *per os* pendant 15 jours, soit une dose globale de 6 grammes. Après ce traitement, on constate que le développement tumoral très rapide jusque-là semble stoppé, ainsi que l'écoulement. L'animal est alors opéré.

Une chienne (observation n° 66) a reçu 24 grammes de Nicotamide (dont 3 grammes par voie sous-cutanée) répartis sur 30 jours à raison de 0 gr. 7 *per os* et 0 gr. 1 par voie sous-cutanée quotidiennement. On a noté un léger accroissement des lésions suivi d'une stabilisation; l'animal est opéré.

Une chienne de 2 ans (observation n° 64) a reçu 0 gr. 50 de Nicotamide *per os* par jour pendant 24 jours, soit une dose globale de 12 grammes. Le tarissement progressif, mais rapide de l'écoulement s'est effectué. En même temps, il y a eu réduction de volume par suite d'une ulcération de la tumeur.

L'administration de Nicotamide a été alors suspendue, ce qui a provoqué la réapparition d'un écoulement très abondant et nauséabond. La reprise du traitement a amené à nouveau un arrêt de l'écoulement, mais les lésions sont restées stationnaires.

L'excision a été faite à ce moment-là. L'examen histologique montre des travées conjonctives minces, du liquide

d'œdème, des plaques hémorragiques avec quelques cellules de petites dimensions, à noyau homogène et d'exceptionnelles cellules à noyau clair et nucléolé.

Une chienne de 3 ans (observation n° 40) a reçu une dose totale de 24 grammes de Nicotamide à raison de 0 gr. 3 et 0 gr. 4 par jour pendant 68 jours. A la suite de ce traitement, l'écoulement est tari et le développement tumoral semble arrêté. L'écoulement sanguinolo-purulent reprend 5 jours après. L'opération consécutive est rendue difficile et incomplète par suite d'une hémorragie en nappe assez importante. L'examen histologique montre des loges gorgées d'œdème où nagent des globules rouges et des cellules tantôt petites, foncées, tantôt plus volumineuses à noyau clair et nucléolé; çà et là, quelques vaisseaux à paroi déchiquetée.

Une chienne de 4 ans (observation n° 23) après absorption de 14 gr. 7 de Nicotamide a présenté une réduction considérable de l'écoulement, mais la masse tumorale est restée stationnaire.

4° Enfin, dans treize cas, aucun résultat positif n'a été enregistré. Les doses employées variant de 4 à 18 grammes à raison d'une dose quotidienne de 0 gr. 2 à 0 gr. 6. On a noté cependant des phénomènes congestifs et hémorragiques.

*
**

L'innocuité du médicament peut être considérée comme parfaite. Nous avons cru seulement noter une intolérance dans l'observation n° 45 avec l'apparition d'œdèmes après 35 jours de traitement à la dose quotidienne de 0 gr. 4. Ces derniers sont disparus spontanément après suspension du traitement pendant une semaine.

Nous pouvons diviser les résultats enregistrés en deux groupes :

— En premier lieu, des échecs malgré des doses importantes administrées pendant un temps plus ou moins long (7 à 50 jours) à des sujets porteurs de lésions qui, cliniquement et histologiquement, ne présentaient pas de caractères particuliers.

— En second lieu, des résultats positifs : ils sont partiels ou complets — partiels lorsqu'ils conduisent à une stabilisation volumétrique et arrêt de l'écoulement, ou mieux à la sclérose. Dans ces deux cas, l'amélioration s'annonce par un ralentissement de l'écoulement et une congestion assez importante qui disparaît lorsque le résultat est atteint. Chez quelques sujets, le succès partiel de la thérapeutique est dû à une cause fortuite ou à des raisons de convenance qui ont provoqué la suspension du traitement.

Complets : lorsqu'ils aboutissent à une guérison totale, ils ne laissent pas de cicatrices. Ces résultats satisfaisants s'annoncent par la précocité du tarissement de l'écoulement, par une fonte rapide de la ou des tumeurs lorsqu'elle est amorcée, par une congestion violente et par la friabilité insolite des tissus annonçant l'effritement. Sur les greffes, l'involution est très rapide et lorsque la fonte a atteint un certain degré, elle évolue extrêmement vite, compte tenu de la tendance de certaines greffes à un régression spontanée notable (Sticker).

Histologiquement, on observe de la congestion, des hémorragies et la nécrose des cellules.

Ces résultats très différents nous montrent le défaut de relation entre la posologie, la nature du résultat et le délai

nécessaire pour l'obtenir. Cette irrégularité d'action est frappante lorsque l'on compare l'observation n° 52 (échec avec une dose globale de 12 grammes pendant 20 jours) et l'observation n° 45 (guérison lente en 4 mois, avec une dose totale de 24 grammes répartie sur 60 jours de traitement) ou surtout l'observation n° 5 où la guérison la plus rapide a été obtenue avec la dose la plus faible (4 grammes administrés en 20 jours).

En somme, dans des conditions cliniquement imprévisibles, l'administration de la vitamine PP peut donner lieu à des modifications importantes des tumeurs vénériennes du chien. Ces modifications, d'ordre très différent, sont difficiles à interpréter. Si l'on peut comparer avec Dobrovolskaia-Zavadskaia, on peut aussi se demander si la vitamine PP, sans effet spécifique sur les tissus de néoformation n'intervient pas en exaltant les défenses organiques contre l'agent pathogène déterminant, à un point tel que parfois l'organisme parvient à triompher complètement.

II. Le Nicotinate de Sodium.

Le Nicotinate de Sodium, provitamine du facteur PP, est très employée en Amérique, sous forme de comprimés de 10 à 50 milligrammes et plus rarement en injections préconisées quand on veut obtenir une action plus rapide ou être sûr que la dose soit administrée en totalité. Nous avons donc employé une solution de Nicotinate de Sodium à 0 gr. 05 par centimètre cube, injectée par la voie sous-cutanée, la voie intraveineuse n'offrant pas d'avantages (Justin-Besançon et Lvoff).

Nous avons essayé de varier la posologie pour étudier ses rapports éventuels avec les résultats enregistrés. Les doses variant de 0 gr. 05 à 0 gr. 30 par jour et de 1 gr. 55 à 4 gr. 80 au total ont été administrées pendant un temps variable (10 à 31 jours) suivant les modifications cliniques observées. En outre, nous avons essayé d'étudier les modifications histologiques en pratiquant pour la plupart des observations une biopsie avant le traitement, une autre en cours de traitement et une dernière à la fin.

Les modifications observées sont toutes cliniquement comparables. Bien plus, elles le sont avec les observations recueillies au cours de l'expérimentation clinique de la vitamine PP. Elles peuvent néanmoins être séparées par des variantes dont rendent compte en partie les investigations histologiques et cytologiques.

L'administration de Nicotinate de Sodium modifie toujours la symptomatologie et l'évolution des lésions qui, spontanément, tendent pendant longtemps à s'accroître et s'étendre.

Dès les premières injections, l'écoulement vulvaire ou préputial apparaît le plus souvent nettement accru. Il augmente pendant quelques jours (4 à 5 en moyenne). Par la suite, il diminue jusqu'à disparition presque complète.

Cette diminution de l'écoulement peut apparaître d'emblée comme en témoigne l'observation n° 105 où elle correspond à l'administration d'une faible dose quotidienne (0 gr. 05).

Pour la Nicotamide, l'écoulement diminue précocement comme dans l'observation précédente, mais les hémorragies spontanées persistent. Il est utile de remarquer ici

que la vitamine PP a toujours été employée par la voie buccale, à dose quotidienne relativement faible, comparable aux doses de Nicotinate injectées sous la peau de la chienne de l'observation n° 105.

Au début du traitement au Nicotinate de Sodium, cet écoulement, quand il est abondant, souille les marges déclives des orifices naturels qu'il recouvre d'un enduit glaireux et onctueux. Il diffère de l'écoulement primitif en ce sens que les teintes rouges ou rosées en sont absentes.

Toutefois, le moindre attouchement des lésions détermine de petites hémorragies qui lui font recouvrer l'aspect initial. Tout se passe comme, si à la suite de la thérapeutique disparaissaient les phénomènes douloureux et prurigineux qui exposent aux petits traumatismes du léchage et du grattage.

Les hémorragies déterminées au moindre contact des masses tumorales s'expliquent par l'intense congestion des lésions ulcérées. En effet, dès le soir de l'injection et surtout à partir du lendemain, les végétations primitivement rosées prennent sans exception une teinte rouge très foncée; parfois même, la masse présente les tonalités violacées des lésions cyanotiques. Il est d'ailleurs remarquable de noter que ces phénomènes congestifs et les modifications de couleur sont surtout marqués au voisinage des orifices naturels et plus particulièrement sur les végétations que n'abritent pas les lèvres vulvaires ou l'extrémité du fourreau, comme si les contacts avec le milieu extérieur étaient plus propices à ces modifications.

En effet, alors que ces phénomènes s'observent d'emblée au niveau des orifices naturels, les lésions profondes du renflement postérieur du gland ou du vagin conser-

vent pendant plusieurs jours leur coloration rosée et la congestion ne s'y manifeste que beaucoup plus tard.

En même temps que se produisent ces modifications circulatoires et que varie l'écoulement vulvaire ou prépucial, les tumeurs présentent toujours une réduction de leur volume qui, par son intérêt, nous paraît dominer les résultats cliniques de l'expérimentation. Cette réduction volumétrique apparaît dans des conditions de temps assez variables. Saisie dès le quatrième jour sur l'observation n° 123, elle ne peut se manifester que le treizième jour (observation n° 109). Mais nous avons pu l'enregistrer encore au cinquième jour (observations n^{os} 117 et 108), au sixième jour (observation n° 122), au septième jour (observation n° 114), au dixième jour (observations n^{os} 107, 110, 121).

D'une manière générale, sa précocité paraît fonction de la dose; mais elle ne permet pas de juger de la durée ni de l'importance définitive du mouvement.

Le plus souvent, cette régression volumétrique paraît liée à l'abondance de l'écoulement. Mais l'observation n° 107 montre que la réduction peut encore se voir alors que l'écoulement est diminué d'emblée.

Ainsi, la diminution volumétrique peut aussi bien se rapporter à un phénomène d'élimination qu'à une résorption.

Enfin elle paraît aussi être due à des phénomènes cliniquement différents dont la nature nous échappe, mais dont on peut soupçonner la complexité. Parfois, les bourgeons rattachés à la masse par de fins pédicules sont tellement fragiles qu'ils se détachent au moindre contact.

Ainsi, se réalisent d'importantes soustractions et l'on voit alors ces éléments libérés entraînés par l'écoulement des sécrétions.

Dans d'autres cas, la perte de substance est beaucoup plus discrète. Les particules détachées sont si petites qu'elles passent inaperçues.

Bientôt cependant, apparaît l'ulcère qui témoigne de leur disparition.

Il se creuse et s'élargit en quelques jours. En une semaine, il peut ainsi réduire de moitié le volume de la masse totale. Le fond de cet ulcère peut être recouvert d'une fausse membrane pultacée facile à détacher et qui représente la mince couche nécrosée des tissus qui s'éliminent. Si le processus est plus lent, ce fond est net et ne se différencie en rien du reste de la masse.

En d'autres circonstances, il est impossible de saisir une perte de substance. La diminution de volume relève alors du creusement de sillons qui lobulent la surface et accidentent le contour des polypes. Sur plusieurs chiens, nous avons vu la surface granuleuse ou tomenteuse de la masse tumorale se diviser en 2, 3, 4 lobes que séparent des sillons d'abord peu marqués mais qui, en quelques jours, parfois moins d'une semaine, deviennent plus profonds et plus larges. Pendant le même temps, les bords du polype primitivement arrondis sont accidentés de franges coniques plus ou moins aiguës et saillantes qui peuvent atteindre 5 à 8 mm. de long sur 1 à 2 d'épaisseur. Ces franges, plus ou moins acuminées, sont rattachées à la masse principale par une base assez large qui borde une échancrure taillée aux dépens de la tumeur. Il n'est pas rare enfin de constater à l'extrême pointe des franges une

macule rouge qui l'occupe tout entière. Il s'agit d'un foyer hémorragique rouge vif qui tranche sur la coloration de la base.

Enfin, cet essai thérapeutique a permis d'enregistrer des variations rapides de la consistance des lésions, trois fois sur 9 observations. Les lésions externes se sont nettement ramollies au point de prendre la consistance de bourgeons fongueux, molluscoïdes.

Cette modification apparaît du troisième (observation n° 118) au huitième jour (observation n° 117) suivant les cas. Par contre, nous n'avons pu observer la même modification qu'une fois sur des lésions profondes, entre le troisième et le onzième jour (observation n° 122). Ces modifications de consistance s'accompagnent d'une friabilité insolite des polypes. Pendant cette phase de leur évolution, il n'est pas rare, en effet, de détacher de leur masse de petits fragments qui glissent entre les doigts au cours d'un toucher vaginal ou se laissent entraîner hors du fourreau, lorsqu'après exploration de la verge, il reprend spontanément sa position normale.

Mais, rapidement, par la suite, après 8 (observations n^{os} 109 et 118) à 10 jours (observation n° 117), malgré la poursuite du traitement, cette consistance change à nouveau. Sans retrouver les impressions tactiles du début, on sent les lésions redevenir plus fermes, en même temps d'ailleurs que la congestion, l'écoulement et le volume se réduisent. Désormais, les lésions semblent fixées.

Ces modifications sémiologiques peuvent être utilement rapprochées, semble-t-il, de certaines constatations histologiques et cytologiques. Elles varient suivant le type histologique de la tumeur traitée. En particulier, il est pos-

sible en cette matière de distinguer entre les types où la structure rappelle un épithélioma et ceux où abonde, soit le liquide d'œdème, soit les vacuoles dans le cytoplasme des cellules réticulaires.

Dans le premier cas, l'administration de Nicotinate de Sodium peut aboutir à la modification des formules cytologiques. C'est ainsi (observation n° 106) que l'on voit doubler le nombre des cellules réticulaires et s'accroître sur les coupes le tassement cellulaire.

Par contre, dans le cas où les liquides semblent occuper une place importante de la masse tumorale, on voit leur disparition coïncider avec les diminutions de volume (observations n^{os} 110, 117, 121, 122). Alors, suivant le cas, on voit régresser, soit les vacuoles cytoplasmiques, soit les liquides intercellulaires.

Parfois (observation n° 109), la disparition du liquide d'œdème s'acompagne d'une prolifération conjonctive.

Enfin, les phénomènes de condensation clinique peuvent également correspondre à l'enrichissement des coupes en petites cellules rondes, claires ou sombres (observations n^{os} 110, 108, 109, 117, 118). Dans cette éventualité, il semble que plus les tumeurs ont régressé plus nombreuses sont les petites cellules à noyau foncé.

Ces constatations cliniques et microscopiques conjuguées permettent de constituer un schéma synthétique de l'évolution des polypes après traitement au Nicotinate de Sodium ou à la Vitamine PP.

Au cours d'une phase de congestion parfois très précoce et très violente, les bourgeons devenus friables subissent de véritables amputations par soustraction traumatique ou

par ulcération. De plus, leur volume se réduit plus ou moins suivant la structure initiale, par évacuation ou résorption des liquides inter ou intracellulaires.

La structure histologique varie et les tumeurs atteignent dans la plupart des cas une condensation qui semble marquer le terme de l'efficacité des médicaments, sauf trois guérisons complètes après traitement à la Nicotamide comme l'ont signalé NANTA, BAZEX, BRU, LASSERRE, PUGET, BONNEAU, LACOUR.

CHAPITRE III

ANTIBIOTHÉRAPIE
STREPTOMYCINE

L'hypothèse infectieuse qui a fait à Toulouse l'objet de nouvelles recherches et qui repose sur la contagiosité de la maladie, son extension progressive dans les conditions naturelles et les résultats de l'expérimentation en cours, a incité nos Maîtres à essayer un agent anti-infectieux : la Streptomycine. L'ensemble des données connues à l'heure actuelle permet d'affirmer que cet agent thérapeutique possède une efficacité remarquable dans le traitement d'infections les plus variées : la Tularémie, les infections dues au bacille de PFEIFFER, les infections des voies urinaires causées par des germes gram négatifs, ainsi que les septicémies et méningites dues à des microorganismes gram négatifs. Son action dans le traitement des pneumonies dues au bacille de FRIEDLANDER, dans les péritonites, dans la tuberculose, demande à être confirmée par une expérimentation plus étendue. Tous ces résultats semblent suffisants pour justifier l'essai de la Streptomycine sur une plus large échelle.

Devant l'imposibilité de nous procurer de la Streptomycine pure, nous avons employé une culture de « Strep-

tomyces griseus », filtrée et stabilisée par l'action combinée du formol (solution au 1/2000°) et de la chaleur ménagée (55° pendant une demi-heure). Cette préparation due à Ramon et Richou, habituellement dénommée « complexes antagonistes à base de Streptomycine » méritait d'être expérimentée, car elle est peu onéreuse, facile à préparer et à conserver, d'une innocuité absolue et ne présentant pas de contre-indications.

Nous l'avons employée à des doses quotidiennes variables : 30 à 50 cc. (observations n^{os} 134 et 142), de 30 à 100 cc. (observation 137) ,25 à 75 cc. (observation 140). Les doses totales atteignirent : 300 cc. répartis sur 8 jours (observation n° 134), 255 cc. en 4 jours (observation n° 137), 325 cc. en 7 jours, suivis de 175 cc. en 3 jours, une semaine plus tard (observation n° 140), 250 cc. en 6 jours (observation n° 142).

Dans les 4 observations, nous avons toujours été obligés d'arrêter le traitement avant la guérison complète des lésions. Lorsque la dose quotidienne ne dépassait pas 50 cc. (observations n^{os} 134 et 142) on notait déjà dès les premières injections un abattement de l'animal avec une hyperthermie assez légère. Lorsque la dose globale atteint 300 cc. (observations n^{os} 140 et 142) nous sommes obligés de suspendre le traitement par suite de phénomènes d'intolérance se traduisant par des œdèmes localisés surtout aux membres. Enfin, une dose quotidienne de 100 cc. (observation n° 137) provoque aussi la formation d'œdèmes déclives et met l'animal dans un état de prostration complète. Ces accidents disparaissent spontanément quelques jours après la suspension du traitement. Nous les attribuons aux doses quotidiennes trop importantes où à une durée du traitement trop prolongée. Enfin,

par suite de la grande quantité de liquide à injecter par la voie intramusculaire et de la répétition de ces injections, nous avons noté des phénomènes locaux douloureux se traduisant par une boiterie passagère. L'emploi de ce médicament nous a donné des modifications cliniques au niveau des tumeurs.

Les lésions pâlissent entre le quatrième et le septième jour. En même temps, l'écoulement diminue pour devenir presque nul (observations n^{os} 134 et 140) ou disparaître complètement (observation n° 137).

La réduction volumétrique saisie vers le quatrième jour (observation n° 134) est assez importante à la fin du traitement; les lésions primitives diffuses (observations n^{os} 134 et 142) sont alors nettement délimitées, recroquevillées. Cette diminution du volume est de l'ordre des 2/3 après 5 jours de traitement et elle a été surtout observée après une administration de 175 cc. du médicament en deux jours (observation n° 137). Enfin, les néoplasies se sont réduites de moitié après une première série d'injections. se sont ensuite stabilisées pour atteindre une régression de l'ordre de 3/4 après une nouvelle série (observation n° 140).

La stabilisation obtenue après cessation du traitement peut être provisoire et la lésion peut reprendre rapidement (15 jours) son volume primitif (observation n° 134) ou bien rester fixée dans ses dimensions pendant 25 jours aux terme desquels la tumeur persistante a été excisée (observation n° 137).

En général, la consistance de la tumeur a augmenté en même temps que la réduction de volume, sauf pour le

sujet n° 134 où des bourgeons très friables s'éliminent spontanément.

Du point de vue histologique, nous n'avons pu recueillir que deux observations complètes, insuffisantes pour tirer des conclusions définitives.

Il est intéressant cependant de noter le tassement des cellules dans les deux cas, cellules d'aspect polymorphe avec apparition de petits éléments à noyau foncé. Cette constatation correspond avec l'augmentation de consistance de la tumeur et avec sa réduction volumétrique. D'autre part, la réaction du tissu conjonctif ne semble pas aussi importante qu'avec la vitaminothérapie, mais il y a lieu de remarquer que les examens histologiques étaient, ici, plus précoces.

CHAPITRE IV

Conception Histophysiologique et Mode d'Action des différentes Thérapeutiques

Cette étude thérapeutique, entre autres renseignements, nous apporte la preuve que la vitaminothérapie PP aboutit à déterminer sur des lésions données un mouvement évolutif comparable à celui dont nous ne pouvons observer que quelques stades dans l'évolution naturelle.

Reprenons les tableaux histologiques schématisés par LACOUR et résumés en fin de notre première partie. Nous rencontrons des formes histologiques où le tissu conjonctif est rare à côté d'autres où il est si abondant qu'il constitue la presque totalité de la tumeur; par exemple, dans l'observation n° 15 qui montre une tumeur pédiculée du vagin, de la grosseur du poignet, constituée par une coque conjonctive dense dont les prolongements découpent la masse en alvéoles remplis de cellules nageant dans un liquide d'œdème.

Lorsque le tableau histologique est caractérisé par la rareté du tissu conjonctif, il est possible de saisir une forme jeune aux cellules claires, tassées les unes contre

les autres (observation n° 33) et qui s'oppose à une forme où les cellules séparées, libres, ont évacué dans les logettes conjonctives leurs liquides vacuolaires. Dans ce cas, les cellules nagent librement dans le liquide d'œdème et se présentent sous une forme arrondie, pauvre en cytoplasme, dont le centre est occupé par un noyau foncé (observation n° 33).

A ce deuxième stade, succèderait la phase de sclérose où le tissu conjonctif devient progressivement dominant, enserrant dans ses mailles les mêmes petites cellules rondes à noyau foncé.

Ces différents tableaux qui paraissent constituer des étapes de l'évolution de la réticulose que constituent les tumeurs vénériennes du chien, la vitaminothérapie PP nous a permis de les surprendre dans le même temps ou consécutivement chez les sujets traités dont les lésions étaient soumises à des biopsies pratiquées en série. Bien plus, ce protocole expérimental permet de préciser encore l'histophysiologie de ces lésions.

*
**

Avec les conseils de nos Maîtres de la Faculté de Médecine, l'étude histologique et cytologique des lésions nous a permis d'émettre la conception histophysiologique suivante :

— Les cellules endothéliales des capillaires du stroma ont un aspect très voisin de celui des cellules claires qui constituent l'infiltrat (même noyau nucléolé, protoplasme homogène) mais elles ont une forme plus allongée. On voit sur certaines préparations les cellules quitter le vaisseau

et pénétrer dans l'infiltrat. Sur d'autres, on les voit se détacher de la paroi vasculaire et tomber dans la lumière.

Parfois, la tumeur peut n'être constituée que par des cellules claires et volumineuses dont les amas se trouvent directement en contact avec les parois des vaisseaux. Dans d'autres cas ,il existe en même temps les petites cellules rondes foncées et alors ces dernières siègent toujours autour des capillaires formant une sorte de barrière discontinue entre le vaisseau et la masse tumorale.

Enfin, autour des vaisseaux, on peut aussi trouver du tissu conjonctif : il forme parfois une mince lame qui sépare l'endothélium de la tumeur. Dans d'autres cas, il est plus épais et se trouve disposé en couches concentriques.

L'endothélium a alors un aspect plus ancien; les cellules sont plus petites, le noyau n'est pas obligatoirement nucléolé, le protoplasme est peu abondant.

On a l'impression que tout se passe comme si la tumeur se formait de la façon suivante :

— La cellule endothéliale paraît être la cellule mère à l'origine de toutes les autres. Elle donne naissance d'abord à des cellules volumineuses et claires et dans un deuxième temps il ne persiste plus que de petites cellules rondes et foncées. Enfin, le tissu conjonctif prolifèrerait autour des vaisseaux, deviendrait abondant et finirait par former presque à lui seul tout le tissu tumoral.

Ainsi, les cellules de l'infiltrat les plus jeunes sont les cellules claires non vacuolées. Les vacuoles soudanophiles se forment dans un deuxième temps; enfin, elles seraient

excrétées et ces gouttelettes passeraient dans les espaces intercellulaires.

Ces faits sont d'une importance capitale à un double point de vue : le premier, c'est qu'il ne peut s'agir d'un sarcome, puisque les cellules qui prolifèrent sont des cellules normales et le polymorphisme tient à la variété du potentiel des cellules originelles; le deuxième, c'est qu'il nous montre sur le vif une néoformation présentant passagèrement l'aspect d'une lipoïdose.

Pareil fait avait déjà été signalé en histopathologie osseuse. La maladie de SCHÜLLER-CHRISTIAN et le granulome éosinophilique des os étaient considérés pour certains auteurs comme deux maladies identiques, mais à des stades différents.

Enfin, il est probable que ce sont les cellules endothéliales tombées dans la lumière des capillaires qui sont à l'origine de la généralisation de la maladie.

⁂

Outre ces notions d'histophysiologie, cette expérimentation permet d'éclairer en partie, tout au moins, le mode d'action de la vitamine PP ou de sa provitamine.

Ce mode d'action reste pour l'instant dans le domaine de l'hypothèse. Toutefois, nous pouvons, sous réserve de vérifications, admettre ici un certain nombre de faits propres à la pharmacodynamie de ces deux agents thérapeutiques. La clinique de dermatologie humaine nous enseigne que l'acide nicotinique constitue un excellent moyen de lutte contre le prurit vulvaire de la femme. Ainsi, s'expliquerait la disparition des traînées sanguinolentes

dans l'écoulement vulvaire ou préputial. La disparition du prurit protègerait contre les hémorragies dues au léchage à l'inverse de ce que l'on observe avec la vitamine PP.

La pharmacodynamie nous renseigne également sur le rôle vaso-dilatateur de l'acide et l'amide nicotiniques. Cette action rend compte des phénomènes congestifs et peut expliquer la formation de foyers hémorragiques, dont la présence pourrait encore éclairer la genèse des processus nécrotiques et ulcératifs.

Par ailleurs, les observations d'ACKERMANN et de ses collaborateurs (1939) puis l'expérimentation de VASILE DE PALERME (1940) mettent en évidence la réticulocytose observée après administration de la nicotinamide au lapin. Il n'est pas illogique de rattacher au renforcement de la vitalité du système réticulo-endothélial les modifications histologiques et cytologiques observées dans une affection que les récentes recherches placent dans le cadre des réticuloses.

Ainsi s'expliquent les modifications de la structure des végétations jusque et y compris la prolifération conjonctive. Cela nous permet d'admettre aussi cette constatation qui ressort de nos observations suivant lesquelles la plupart des modifications cliniques ne sont guère en rapport avec les doses du médicament.

A peine si l'on peut constater une plus grande précocité des phénomènes congestifs avec les plus fortes doses. Quant aux autres modifications histologiques et cytologiques, elles seraient plus fonction des capacités de réaction du système réticulo-endothélial que de la posologie mise en œuvre.

La vitaminothérapie, comme nous l'avons précédemment démontré, précipiterait simplement l'évolution naturelle de la tumeur.

*
**

L'antibiothérapie oriente les lésions vers une réduction volumétrique rapide. Elle saccompagne de modifications histologiques dépourvues d'analogie à celles observées avec la vitamine PP et le Nicotinate de Sodium.

En particulier, nous n'avons pas eu l'occasion de saisir les modifications concernant les liquides cellulaires ou intercellulaires.

Par ailleurs, l'aspect des coupes subit des changements un peu différents. On note toujours le polymorphisme cellulaire avec, cependant, apparition de quelques cellules sombres. Le mouvement conjonctif est discret; ce qui frappe surtout, c'est le tassement des éléments cellulaires.

Il semble bien qu'il s'agisse d'un mode d'action différent du médicament.

N'est-il pas permis de supposer qu'ici intervient plus particulièrement le rôle antibiotique ?

En outre, ces observations posent la question de l'efficacité de la Streptomycine utilisée pure à des doses suffisantes.

CONCLUSIONS

De l'étude qui précède, nous pouvons dégager six points principaux :

1° Les nouvelles recherches histologiques et cytologiques sur lesquelles repose notre travail tendent à confirmer la classification des tumeurs vénériennes du chien dans les réticuloses;

2° Elles permettent de supposer que la cellule souche des éléments néoformés est représentée par certaines des cellules endothéliales des capillaires sanguins;

3° La vitaminothérapie (facteur PP ou provitamine) précipite l'évolution histologique de la tumeur. Dans certains cas, la vitamine PP permet de guérir les maladies, les lésions disparaissant sans laisser de cicatrices;

4° Quant aux complexes antagonistes à base de Streptomycine, s'ils paraissent trop peu concentrés pour permettre d'atteindre de fortes doses sans danger, les améliorations rapides qui ont accompagné leur administration laissent supposer l'efficacité de l'action antibiotique de la Streptomycine;

5° Cette tentative impose des vérifications avec le produit pur;

6° Les modifications déjà obtenues, envisagées de concert avec celles que détermine la vitaminothérapie PP, constituent un nouvel élément de preuve en faveur de l'hypothèse infectieuse des tumeurs vénériennes du chien.

Vu : *Le Profeseur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,
R. Lasserre.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*
P. Pons.

Vu : *Le Président de la Thèse.*
Nanta.

Vu : *Le Doyen,*
Lefebvre.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 24 juin 1949.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA (Alphonse). — La Streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique (G. Doin et Cie éditeurs, Paris).

AJELLO. — Une nouvelle localisation extra génitale du sarcome du chien (*La Clinica Veterinaria*, 1936, p. 147).

— Oservazioni sul tumore genitalo contagio del Cane (*Il Nuovo Ercolani*, juin 1939).

BALL et ROSSI. — Cancer du fourreau et de la verge avec métastase ganglionaire chez un chien (*Revue Vétérinaire*, juillet 1928).

BASHFORD, MURRAY, CRAMER. — Comparison Betwen the transmission of an infecture granuloma of the Dog and carcinoma of the mouse (*The Veterinary journal*, novembre 1905, p. 298).

BAUDUIN. — Les papillomes du vagin chez la chienne (*Thèse*, Lyon, 1934).

BEEBE et EWING. — Etude sur le lymphosarcome infectieux des chiens (*Journal of comparative pathology and therapeutic*, 1906, p. 323).

Benoit et Puget. — L'anesthésie tronculaire de certains nerfs génitaux chez la chienne et le chien (*Revue Médecine Vétérinaire*, 1946).

Binet. — La colchicine en biologie; application au traitement des papillomes du cheval (*Thèse*, Alfort, 1944).

Borrel. — Lymphosarcome du chien (*Semaine Médicale*, 1907, n° 8).

Chauseau. — Alerte au cancer (Editions *La Main Libre*).

Courrier. — Le Cycle sexuel chez la femelle des mammifères (*Etude de la phase folliculaire*, thèse de Médecine, Strasbourg, 1924).

Demonbreun et Goodpasture. — An experimental investigation concerning the nature of contagions lymphosarcoma of dogs (*American Journal of cancer*, tome 21, p. 295, 1934).

Dobrovolskaia-Zavadskaia et N. Adamota. — 1° L'influence de l'α-tocophérol administré *per os* sur la croissance des tumeurs chez la souris (Société Biologie, 1945, p. 551) ; 2° L'effet de la Nicotamide Vitamine PP sur la croissance des tumeurs chez la souris (compte rendu des séances de la Société de Biologie, 1945, p. 592).

Drieux. — Une tumeur d'avenir : le Sarcome vénérien infectieux du chien (*Revue de Pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1945, n° 359, p. 97).

Guerreau. — Tumeur d'origine conjonctive des premières voies génitales dans l'espèce canine (*Thèse*, Alfort, 1948).

HOUDEMER et BARBLET. — Lymphoblastome de la région inguinale chez un chien annamite (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1927, t. 20, p. 344).

HEBRANT et ANTOINE. — Deux cas de sarcome du fourreau chez le chien (*Annales de Médecine Vétérinaire*, Bruxelles, 1909, pp. 133 à 138).

HENRY et BORY. — Lymphosarcome de Sticker-Sarcome infectieux et vénérien des chiens (*Bulletin de la Société française de dermatologie et de siphiligraphie*, 1934, p. 1.881).

JACKSON. — The contagions Neoplasme of the dog and the heart base tumours of the dog (*The Onderstepoort Journal*, january 1936, sept. 1944).

JUSTIN-BESANÇON et LVOFF (A.). — Vitamine antipellagreuse et avitaminoses nicotiniques, Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1942.

LAGNEAU. — Sarcome utérin chez la chienne (*Recueil de Médecine Vétérinaire d'Alfort*, août 1946.

LEGRAND. — Cancer et milieu interne (*Semaine Médicale*, 1907, n° 8).

LESBOUYRIÈS. — Néoplasies vénériennes du chien et de la chienne (*Recueil de Médecine Vétérinaire*, Alfort, janvier 1946).

LESTOQUARD. — Les néoplasmes vénériens contagieux et les tumeurs de la base du cœur chez le chien (*Revue de Médecine Vétérinaire*, août 1937).

LEWITUS. — L'acide nicotinique (facteur PP) (*Veterinary Medecine*, 1941, p. 102, *Cahier de Médecine Vétérinaire*, 1943, p. 26).

LOMBARD. — Cancer expérimental et néoplasie expérimentale (*Revue Vétérinaire*, juin 1936).

MAISIN, POURBAIX et CAMERMAN. — Prophylaxie du cancer au Benzopyrène (*C. R. de la Société de Biologie*, 1939, t. 130).

MONTPELLIER, DIEUZAIDE et VICREY. — Sarcome infectieux vénérien du chien (*Gazette hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux*, t. LVII, n° 12, 2 mars 1936, pp. 176 à 181, et *Presse Médicale*, 1936).

NANTA, BAZEX, BRU, LASSERRE, PUGET. — Acad. Méd. (Séance du 25 janvier 1949).

NANTA, BAZEX, BRU, LASSERRE, PUPET, BONNEAU, LACOUR. — *Revue de Méd. Vét.* (1948, 12).

NOVAK et CRAIG. — Infections sarcoma of the vagina in dogs (*Archives of pathology*, 1927, p. 193).

PETIT. — Bulletin de la Société Centrale de Médecine Vétérinaire (1915, p. 491).

ROUSSY. — Précis d'anatomie pathologique (« Les cancers conjonctifs », p. 1.219).

SAN FELICE. — Scientific reports of the investigations of the imperial cancer research fund (1905).

STICKER. — Transmission des tumeurs chez le chien par le coït, *Berliner Tieräertzliche Wochenschrift*, 1906. — Arch. für klinisch. Chir. (1902).

STUBBS et FURTH. — Experimental Studie of venereal sarcomal of the dog (*American Journal of Pathology*, 1934, p. 275).

Washbourn et Smith. — Infective venereal tumors in dogs (*Journal of Comparative Pathology and therapeutie*, t. 2, p. 41).

White (Powel). — Contagions growths in dogs (*British Medecine Journal*, 102, t. 2, p. 173).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS. 9

INTRODUCTION. 11

Le Sarcome de Sticker. 13

Observations. 29

Expérimentation du Nicotinate de Sodium. . . . 31

Expérimentation avec les « complexes antagonistes à base de Streptomycine ». 49

Vitamino-thérapie. 57

Les agents thérapeutiques. 57

Les résultats. 59

Anti-biothérapie. 75

Conception histo-physiologique et mode d'action des différentes thérapeutiques. 79

CONCLUSIONS. 85

BIBLIOGRAPHIE. 87